

SJAIT

ISSUE 3-4 VOLUME 39
BROJ GODIŠTE

YEAR 2017
GODINA

Serbian Journal of Anesthesia
and Intensive Therapy
Srpski časopis Anestezija
i intenzivna terapija

KOŽA

EPIDURALNI
KATETERI

MIŠIĆI I
FASCIJA

PARIJETALNI
PERITONEUM



UAIS
Udruženje
anesteziologa i
intenzivista
Srbije

SAAI
Serbian
Association of
Anesthesiologists
and Intensivists

ISSN 2466-488X (ONLINE)

SERBIAN JOURNAL OF ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY

Official Journal of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists

Volume 39; April – June 2017; Issue 3–4

SRPSKI ČASOPIS ANESTEZIJA I INTENZIVNA TERAPIJA

Časopis Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije
Godište 39; April – Jun 2017; Broj 3–4

Glavni i odgovorni urednik

Editor in Chief

Nebojša Lađević

Zamenik urednika / Assistant Chief Editor

Dušica Stamenković

Sekretar / Secretary

Goran Rondović

Uređivački odbor / Editorial Board

Nada Popović, SRB
Radmilo Janković, SRB
Vojislava Nešković, SRB
Miodrag Milenović, SRB
Ivana Budić, SRB
Mirko Grajić, SRB
Biljana Stošić, SRB
Svetlana Apostolović, SRB
Nemanja Rančić, SRB

Zoka Milan, UK
Olivera Potparić, UK
Žika Petrović, UK
Nebojša Nick Knežević, USA
Karanikolas Menelaos, USA
Ivan Kangrga, USA
Andreas Kopf, GERMANY
Carsten Bantel, GERMANY
Sanja Marić, BIH

Mihail Y. Kirov, RUSSIA
Xaviar Garcia Fernandez, SPAIN
Zolt Molnar, HUNGARY
Stefan de Hert, BELGIUM
Arash Asfari, DENMARK
Sharon Einav, ISRAEL
Daniela Filipescu, ROMANIA
Massimiliano Sorbello, ITALY
Dan Langrios, FRANCE

Lektor za srpski jezik
Serbian language editor
Marija Bogdanović

Lektor za engleski jezik
English language editor
Milan Miljković

Tehnički urednik / Technical Editor

Milan Bogdanović

Izvršni izdavač / Executive Publisher

Udruženje anesteziologa i intenzivista Srbije

Dizajn korica / Cover Design

Predrag Petković

Prelom i kompjuterska obrada

Studio znak, Ivankovačka 10/2

Otvoreni pristup / Open Access

Adresa uredništva / Editorial Office

Časopis SJAIT

Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju

Vojnomedicinska akademija, 11000 Beograd, Crnotravaska 17,

E-mail: journal.sjait@yahoo.com

SADRŽAJ

CONTENTS

Godište: 39	I-III 2017	Broj: 3-4	Volume: 39	I-III 2017	Issue: 3-4
Carboxyhemoglobin changes in relation to inspired oxygen fraction during general anesthesia <i>Aleksandra Gavrilovska-Brzanov, Maja Slaninka Miceska, Biljana Kuzmanovska, Maja Mojsova-Mijovska, Nikola Brzanov, Dimce Slaveski</i>		65	Carboxyhemoglobin changes in relation to inspired oxygen fraction during general anesthesia <i>Aleksandra Gavrilovska-Brzanov, Maja Slaninka Miceska, Biljana Kuzmanovska, Maja Mojsova-Mijovska, Nikola Brzanov, Dimce Slaveski</i>		65
Upoređivanje efekata lidokaina, magnezijum-sulfata i ondansetrona na lokani bol nastao prilikom primene propofola <i>Marija Marinković, Branka Gvozdić, Nataša Stefanović-Stoimenov, Vladimir Vasilev, Aleksandra Garić, Nebojša Lađević</i>		73	Comparasion between effects of lidocaine, magnesium-sulfate and ondansetron on propofol injection pain <i>Marija Marinković, Branka Gvozdić, Nataša Stefanović-Stoimenov, Vladimir Vasilev, Aleksandra Garić, Nebojša Lađević</i>		73
Modifikovana intermitentna subfascijalna infiltracija rane lokalnim anestetikom nakon otvorenog bajpasa želuca <i>Autori: Tamara Kostić, Suzana Bojić</i>		81	Modified intermitent subfascial wound infiltration with local anaesthetic after open gastric bypass <i>Tamara Kostić, Suzana Bojić</i>		81
Komplikacije kateter-vezanih infekcija kod bolesnika na hemodijalizi <i>Violeta Knežević</i>		87	Complications catheter-related infections in patients on hemodialysis <i>Violeta Knežević</i>		87
Anestezija za transkatetersku implantaciju aortne valvule: prikaz slučaja <i>Dragana Unić-Stojanović, Marija Zečević, Predrag Milojević, Petar Vuković, Miomir Jović</i>		93	Anesthesia for transcatheter aortic valve implantation: a case report <i>Dragana Unić-Stojanović, Marija Zečević, Predrag Milojević, Petar Vuković, Miomir Jović</i>		93
Tretman bolne dijabetesne polineuropatije <i>Branka Terzić</i>		99	Diabetic painful polyneuropathy treatment <i>Branka Terzić</i>		99
Izveštaj sa redovnog godišnjeg sastanka Evropskog udruženja anesteziologa, Euroanesthesia 2017, Ženeva <i>prof. dr Nebojša Lađević</i>		109	Report from the regular annual meeting of the European Association of Anesthesiologists, Euroanesthesia 2017, Geneva <i>prof. dr Nebojša Lađević</i>		109
Izveštaj sa 12th Belgrade International Symposium on Pain (12th BISOP) održanog 13-14.05.2017. u Beogradu <i>Doc. dr Dušica Stamenković</i>		111	Report from the 12th Belgrade International Symposium on Pain (12th BISOP) held 13-14.05.2017. in Belgrade <i>Doc. dr Dušica Stamenković</i>		111
Izveštaj sa prvog sastanka nacionalnog foruma za terapiju bola <i>prof. dr Nebojša Lađević, doc. dr Emilija Dubljanin Raspopović</i>		113	Report from the first meeting of the National Forum for Pain Therapy <i>prof. dr Nebojša Lađević, doc. dr Emilija Dubljanin Raspopović</i>		113

Original article

CARBOXYHEMOGLOBIN CHANGES IN RELATION TO INSPIRED OXYGEN FRACTION DURING GENERAL ANESTHESIA

Aleksandra Gavrilovska-Brzanov¹, Maja Slaninka Miceska², Biljana Kuzmanovska¹, Maja Mojsova-Mijovska¹, Nikola Brzanov¹, Dimce Slaveski³

¹University Clinic for Traumatology, Orthopedic disease, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Medicine and Emergency department, Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia

²Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia

³Acibadem Sistina Hospital for Cardiac surgery

Abstract

Introduction: Measurement of carboxyhemoglobin could be a new method for evaluation of the severity of inflammatory airway disease, acute organ dysfunction, or stress by surgery and anesthesia. To use this measurement during mechanical ventilation, it is important to clarify the effects of factors that interfere with carboxyhemoglobin levels. The aim of our study was to investigate the perioperative changes of carboxyhemoglobin to inspired oxygen fraction during general anesthesia and mechanical ventilation. Our second aim was to evaluate the effect of preoxygenation on the level of carboxyhemoglobin.

Methods: The study included 30 patients scheduled for urologic surgery under general endotracheal anesthesia, aged 18–60 years, divided into two groups. The study group comprised patients who were smoking cigarettes or tobacco pipe, while the control group included non-smokers. In both groups carboxyhemoglobin levels were de-

termined preoperatively, after preoxygenation, and one hour after induction in anesthesia.

Results: carboxyhemoglobin levels were decreased after preoxygenation in both groups. One hour after induction in anesthesia under mechanical ventilation with inhaled fraction of a mixture of O₂ (50%) and air (50%) the average values of carboxyhemoglobin between the two groups were different. The average values of carboxyhemoglobin between the two groups in all three time points were statistically significantly different ($p=0.00$).

Conclusion: Changes in carboxyhemoglobin concentrations in arterial blood occur during general anesthesia and mechanical ventilation, although these amplitudes are small when compared to carbon monoxide intoxication. It is likely that organ perfusion and functions are affected by these monoxide gas mediators during surgery.

Key words: carboxyhemoglobin, inspired oxygen fraction, general anesthesia

INTRODUCTION

Heme oxygenase (HO) produces carbon monoxide (CO) during the breakdown of heme molecules (1). Synthesized CO diffuses out of cells, enters the blood to form carboxyhemoglobin (COHb) and is transported to the lungs, where it is excreted in the ambient air (2). Thus, COHb levels could reflect the induction of HO-1. The inhalation of tobacco smoke containing up to 5% carbon monoxide can substantially raise the level of COHb in the blood, thus tobacco smoke is the major source

of exogenous CO (3). COHb levels have been reported to increase in inflammatory airway disease (4,5), severe sepsis (6), and in critically ill patients (7). Exhaled CO and arterial COHb increase after surgery under both general and spinal anesthesia, which may be due to oxidative stress caused by anesthesia or surgery (8). Endogenous CO production calculated by COHb levels, correlates with the severity of acute illness and might reflect the severity of acute organ dysfunction (9). Thus, measurement of COHb during mechanical ventilation could be a new method for evaluating the severity

of inflammatory airway disease, acute organ dysfunction, or stress by surgery and anesthesia. To use this measurement during mechanical ventilation, it is important to clarify the effects of factors that interfere with COHb levels. High fractions of inspired oxygen (FiO_2) and mechanical ventilation are often used in critically ill patients or during general anesthesia. High FiO_2 is generally used to treat patients with CO poisoning, as it increases elimination of CO and increases exhaled CO. It is important to understand the effects of the FiO_2 on CO elimination when monitoring exhaled CO, apart from the setting of CO poisoning, in mechanically ventilated patients. To our knowledge, very little has been published regarding the effects of changes of FiO_2 on COHb levels in mechanically ventilated patients. One study we were able to find in the literature demonstrated that pulmonary elimination of CO increased markedly, but transiently, with inspiration of FiO_2 1.0 (10). Since it is difficult to metabolize CO *in vivo*, and CO binds with high affinity to hemoglobin, it is easy to measure the endogenous production of CO as COHb using spectrophotometry (6). To determine the precise effects of changes of FiO_2 on COHb, we initially investigated the effects of changes of FiO_2 on COHb levels in mechanically ventilated patients during general anesthesia. Second, to determine the time course of the changes of COHb levels by FiO_2 , we investigated the effects of preoxygenation with inhalation of FiO_2 1.0 for three minutes on arterial COHb concentrations.

METHODS

Subjects

This prospective clinical study was performed as a pilot study at the University Clinic for Traumatology, Orthopedic Diseases, Anesthesia, Reanimation and Intensive Care in Skopje. The study was conducted after the approval by the Ethics Committee at the Medical Faculty (n^o: 03-4407/8) and the obtained signed informed consent by every patient. We enrolled 30 consecutive patients scheduled for elective urologic surgery under general endotracheal anesthesia, aged 18–60 years, under physiological score for preoperative assessment of health – ASA (American Society of Anesthesiologists) 1 and 2.

The study excluded all patients having surgery under local or regional anesthesia, patients with any history of respiratory disease, pregnant patients, and transplant patients. The patients were assigned into two groups: Group 1 (n=15) smokers (smoking ≥ 10 cigarettes or 30 grams of pipe tobacco per week) and Group 2 (n=15) never-smokers (those who had never smoked cigarettes or pipe tobacco) (11).

Study design

All patients underwent standard preoperative protocol for nothing per mouth (for 6 hours), were normothermic and premedicated with oral Diazepam 5 mg 90 min before surgery. The standardized anesthesia protocol was applied in all patients. After preoxygenation with 100% O_2 / 6L/min, for 3 minutes, the induction was started with midazolam 1-2 mg fentanyl (2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and propofol (1-2 mg/kg). The intubation was facilitated with rocuronium bromide 0.6 mg/kg. Following induction of anesthesia all patients were manually ventilated for 2 min. After two minutes the patients were intubated and mechanically ventilated with inhaled fraction of a mixture of O_2 (50%) and air (50%). Mechanical ventilation was pressure controlled/volume guaranteed I:E/1:2, PEEP 5 cmH_2O . Tidal volume was 6-8 ml/kg, respiratory rate was 12. The anesthesia was maintained with continuous infusion of propofol 0.1 – 0.2 mg/kg/min, fentanyl 1-2 mcg/kg and rocuronium bromide 0.3 mg/kg.

Measurements

Arterial blood gas analysis was performed at three time points: T_0 - before surgery under respiration with room air (baseline value); T_1 - after preoxygenation with 100% O_2 for 3 minutes with 6L/min flow, and T_2 - one hour after induction in anesthesia under mechanical ventilation with inhaled fraction of a mixture of O_2 (50%) and air (50%). Level of COHb was determined using a heparinized blood sample that was collected by puncture from peripheral artery. COHb, total Hb, and partial pressure of carbon dioxide (PCO_2 mmHg) and oxygen (PO_2 mmHg) in arterial blood samples were performed by blood gas analyzer (SIEMENS RAPID Point 500 Systems). COHb was analyzed spectrophotometrically using its specific absorption and reference wavelengths. The analyzer runs a zero

calibration of the optical system against a colorless calibration fluid at least every 4 hours to guarantee accuracy. Other biochemical measurements and electrolyte levels were determined by standard laboratory methods.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as medians and ranges, and categorical variables are expressed as percentages. Statistical analysis was performed by analysis of variance and difference test. P value less than 0.5 was considered statistically significant. All analyses were performed with the SPSS statistical software.

RESULTS

The pilot study enrolled 30 patients in both groups from the period of January 2017 till April 2017. Between both groups of patients, the baseline demographic characteristics were similar with respect to sex, age, weight, height BMI and ASA. The baseline demographics and clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics (Mean \pm SD)

Parameters	Group Smokers n=15	Group Non-smokers n= 15	P
Sex M/F	11/4	10/5	NS
Age	50.2 \pm 12.84	49.93 \pm 13.99	NS
ASA I/II	0/15	2/13	NS
BMI (m ²)	25.84 \pm 3.5	25.92 \pm 2.76	NS

Abbreviations: F - female; M - male; ASA- American Society of Anesthesiologist, BMI-Body Mass Index; NS-Not significant (p > 0.05)

Table 2 presents the characteristics of the surgery and in table 3 are presented the hemodynamic data

Table 2. Characteristics of the surgery (Mean \pm SD)

Groups	Surgery Open/Laparoscopic	Anesthesia time (min)	Operation time (min)	Blood transfusion (no/yes)	Transfusion unit
Smokers n=15	11/4	143.3 \pm 62.38	174.66 \pm 68.2	10/5	1
Non-smokers n=15	11/4	159.33 \pm 64.65	196.6 \pm 67.65	7/8	1.4
Operation smokers / non-smokers	Nephrectomy (7/6) Varicocele repair (2/2) Radical prostatectomy (3/4) Radical cystectomy (3/3)				

of the patients. In both, non-smoking and smoking groups, 30% of the interventions were laparoscopic. The average duration of all of the surgeries was 185.667 \pm 15.667 min. Fluid therapy for the first perioperative hour was similar in both groups 1120 \pm 211.11 for the smoking group and 1100 \pm 207.01 for the non-smoking group. In five cases of Group 1 and in eight cases of Group 2 blood transfusion was performed after completion of the measurements of COHb concentration in arterial blood samples. Oxygen saturation was stable and no significant morbid events occurred during surgeries. Effects of changes of FiO₂ on COHb levels are presented in Table 4.

In the smoking group, COHb was significantly higher at all three time points than in the non-smoking group, and decreased after preoxygenation. After the increase of FiO₂ on 100% for three minutes during the period of preoxygenation COHb levels decreased rapidly. After the decrease of FiO₂ with mixture of O₂ (50%) and air (50%) levels of COHb increased gradually over one hour.

The values of COHb were statistically significantly different in the smoking compared to non-smoking group (from 2.1 \pm 1.02 vs. 1.92 \pm 0.97

vs. 2.0 \pm 1.05) for smoking group and (from 0.47 \pm 0.27 vs. 0.47 \pm 0.39) for non-smoking group. The

Table 3. Hemodynamic data of the patients

		Smokers (n=15)	Non-smokers (n=15)
HR - T ₀		82.26 ± 12.62	81.73 ± 8.09
HR - T ₁		71.93 ± 12.04	64.26 ± 7.55
HR - T ₂		74.13 ± 11.75	74.13 ± 11.75
BP - T ₀		147.2/ 85.4 ± 20.53/18.57	152.133/84.66 ± 19.6/10.01
BP - T ₁		120/67.26 ± 13.2/7.44	114.73/70.4 ± 8.36/9.98
BP - T ₂		123.6672.6 ± 19.88/6.73	123.4/75.2 ± 8.95/8.1
Fluids infusion	≤ 6 (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)	n=1	n=1
	6 to 9 (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)	n=1	n=2
	9 to 13 (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)	n=13	n=12

Values are expressed as mean ± standard error of the mean.

T₀_preoperative; T₁ - after preoxygenation; T₂ - one hour after induction in anesthesia; HR - heart rat; BP - blood pressure.

Table 4 . Perioperative changes in carboxyhemoglobin in the Smoking and Non-smoking Group with different FiO₂

	T ₀ - Room air	T ₁ - FiO ₂ 100%	T ₂ - FiO ₂ 50%
Group Smokers n=15			
COHb %	2.1 ± 1.02	1.92 ± 0.97	2.0 ± 1.05 %
Total Hb g/L	137.73 ± 24.3	121.13 ± 30.18	115.4 ± 18.76
FO ₂ Hb %	93.7 ± 2.46	96.17 ± 2.34	92.5 ± 2.42
PCO ₂ mmhg	38.07 ± 6.16	45.62 ± 10.31	44.54 ± 7.91
PO ₂ mmHg	78.96 ± 10.81	166.67 ± 128.2	85.12 ± 19.57
Group Non-smokers n=15			
COHb %	0.47 ± 0.27	0.42 ± 0.34	0.47 ± 0.39
Total Hb g/L	139.46 ± 22.9	131.2 ± 22.54	114.26 ± 18.22
FO ₂ Hb %	96.52 ± 1.66	98.08 ± 0.78	95.35 ± 2.37
PCO ₂ mmHg	38.61 ± 5.07	39.3 ± 8.62	40.11 ± 6.35
PO ₂ mmHg	83.94 ± 8.95	157.25 ± 56.85	93.21 ± 12.78

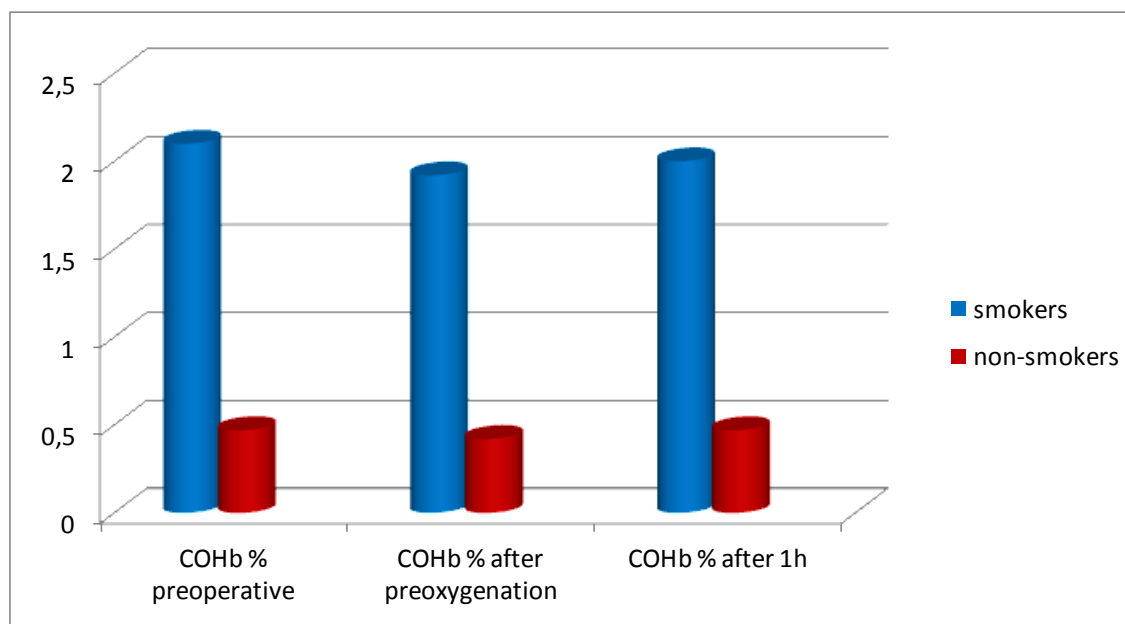
Values are expressed as mean ± standard error of the mean.

T₀_preoperative; T₁ - after preoxygenation; T₂ - one hour after induction in anesthesia;

COHb - carboxyhemoglobin; Hb - hemoglobin; FO₂Hb - fractional oxyhemoglobin; PCO₂ - partial pressure of carbon dioxide; PO₂ - partial pressure of oxygen, FiO₂ - inhaled fraction of oxygen .

average values of COHb between the two groups were statistically significantly different. At baseline preoperative value T₀, p=0.000, at the second time

point T₁ after preoxygenation p value was p=0.000 and at the third time point T₂, p=0.000.

Graph 1. Changes of the average values of COHb in the groups

DISCUSSION

The analysis indicated that smoking increases COHb and that the effect of smoking remains even after mechanical ventilation. We demonstrated that COHb levels change rapidly in response to changes of FiO_2 (100% – 50%) in mechanically ventilated patients during general anesthesia. We have also shown that FiO_2 of 100% accelerated the elimination of CO from the body, decreased the blood COHb concentration, and FiO_2 50% for 1 h increased the levels of COHb to basal levels in non-smokers; but this change was not observed in smokers.

It has been reported that CO is produced by the interaction of volatile anesthetics, including sevoflurane (12,13). We eliminated the influence of CO production through this interaction in our study, as we used intravenous anesthesia. Levy *et al.* in their study observed a significant increase of CO, during general anesthesia in infants and children and Tang *et al.* (15) observed identical findings in adults when low flow anesthesia was used. In our study normal flow anesthesia was used in all patients.

Pneumoperitoneum with CO_2 is created during laparoscopic surgery, but there is not a pathway which converts CO_2 to CO, thus the blood gas analysis does not indicate retention of CO_2 at several hours after extubation. Due to the incomplete combustion of the tissue it has been proposed that laparoscopic surgery with electric cautery is likely to

generate CO (16). We compared laparoscopic (n=4) and open surgery (n=11) and we did not find any significant differences in COHb.

The principal physiological variables that determine blood concentrations of COHb, and therefore exhaled CO concentrations are: 1) rate of CO production, 2) alveolar ventilation, 3) diffusing capacity of the lung, 4) mean oxygen tension in the pulmonary capillaries, and 5) concentration of CO in the inspired air (2). According to the study of Hayashi *et al.* systemic inflammation caused by surgery and/or anesthesia and artificial ventilation elicits oxidative stress, which induces systemic HO-1 induction and leads to the production of endogenous CO. Synthesized CO forms carboxyhemoglobin, which is transported to the lung, from which it is excreted (8). In this study, we measured COHb levels in mechanically ventilated patients during general anesthesia. Patients' lungs were ventilated with a fixed tidal volume and respiration rate, and thus, alveolar ventilation was kept constant. No blood transfusion was performed during the measurement. There was some degree of hemodynamic fluctuation in response to changing anesthetic depth and the degree of surgical stimulation, which could change pulmonary blood flow during measurements. However, these effects on COHb levels might be smaller than the effects of change of FiO_2 and could be cancelled out in statistical analysis with repeated measurements. Oxygen tension in

all three arterial blood samples remains stable after the changes in FiO_2 , and no obvious events such as pulmonary edema occurred, suggesting that the diffusing capacity of the lung was constant. Mean oxygen tension in the pulmonary capillaries and blood COHb concentrations are, thus, major determinants of the observed changes of COHb levels. The initial changes of COHb levels may be due to the change of mean oxygen tension in the pulmonary capillaries. CO and oxygen bind to the same site on hemoglobin and therefore compete against each other. The higher FiO_2 induces an increase in the mean oxygen tension in pulmonary capillaries, to increase the affinity of hemoglobin to oxygen, resulting in increased elimination of CO from the blood through expiration. The lower FiO_2 induces a lower mean oxygen tension in the pulmonary capillaries, to decrease the binding of hemoglobin to oxygen, resulting in less elimination of CO from the blood through expiration. We demonstrated that the decrease of COHb at least 3 min after the increase of FiO_2 may be due to the elimination of CO from the body, by increased elimination of CO from the lung.

The alveolar oxygen tension determines the exchange rate between oxygen and CO, and most endogenous generated CO is thus exhaled into the airway (17). Zegdi *et al.* (10) demonstrated that pulmonary elimination of CO was markedly, but transiently, dependent on FiO_2 , and suggested that pulmonary elimination of CO returned to a baseline value after several hours of high FiO_2 . This study demonstrated that the return of COHb levels to baseline after 1h of FiO_2 50%, reflects the decrease of blood COHb concentrations. In support of this hypothesis, when the FiO_2 was returned to 50% after inhalation of high FiO_2 , COHb levels were lower than the basal level in Group 1, and similar to basal values in Group 2.

This study demonstrated that we should address the effects of the concentration of inspired oxygen and its time course on COHb levels in mechanically ventilated patients. It is possible to misinterpret high levels of COHb induced by inspiration of high FiO_2 as a reflection of the severity of inflammatory airway disease, acute organ dysfunction, or stress from surgery and anesthesia. It is a standard procedure to deliver high concentrations of oxygen to

such patients. However, other factors that might influence COHb, such as blood transfusion, should be investigated in future studies.

Our study has limitations. The preliminary observations of our study require further validation in larger prospective populations in order to clarify the underlying mechanisms since a major limitation of this study is the relatively small sample size in both subgroups that makes statistical analysis difficult. Thus, our results should be interpreted with caution. Another limitation was that the measurements were made without blinding of the researcher to the experimental group.

CONCLUSION

We have demonstrated that CO is eliminated more rapidly when patients are ventilated with 100% O_2 . However, this effect is not sustained as COHb quickly returns to baseline when FiO_2 is reduced to 50%. When COHb levels are determined in mechanically ventilated patients, the consequences of changes of FiO_2 and its duration must be considered when interpreting these measurements.

References:

1. Suematsu M. COHb: a stress-induced marker reflecting surgical insults. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:519–20.
2. Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* 1965;44:1899–910.
3. Cole PV, Hawkins LH, Roberts D. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972 Sep;79(9):782–787.
4. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:311–4.
5. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1140–3.
6. Zegdi R, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A. Increased endogenous carbon monoxide production in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:793–6.
7. Scharfe M, Bone HG, Van Aken H, Meyer J. Increased carbon monoxide in exhaled air of critically ill patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:423–6.
8. Hayashi M, Takahashi T, Morimatsu H, Fujii H, Taga N, Mizobuchi S, Matsumi M, Katayama H, Yokoyama M, Taniguchi M, Morita K. Increased carbon monoxide concentration in exhaled air after surgery and anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:444–8.

9. Scharte M, von Ostrowski TA, Daudel F, Freise H, Van Aken H, Bone HG. Endogenous carbon monoxide production correlates weakly with severity of acute illness. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:117–22.
10. Zegdi R, Caid R, Van De LA, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A. Exhaled carbon monoxide in mechanically ventilated critically ill patients: influence of inspired oxygen fraction. *Intensive Care Med* 2000;26:1228–31.
11. Whincup P, Papacosta O, Lennon L, Haines A. Carboxyhaemoglobin levels and their determinants in older British men. *BMC Public Health* 2006;6:189–197.
12. Keijzer C, Perez RS, De Lange JJ. Carbon monoxide production from five volatile anesthetics in dry soda lime in a patient model: halothane and sevoflurane do produce carbon monoxide; temperature is a poor predictor of carbon monoxide production. *BMC Anesthesiol* 2005;5:6.
13. Wissing H, Kuhn I, Warnken U, Dudziak R. Carbon monoxide production from desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane with dry soda lime. *Anesthesiology* 2001; 95:1205–12.
14. Levy R, Nasr V, Rivera O, et al. Detection of carbon monoxide during routine anesthetics in infants and children. *Anesth Analg* 2010;110:747–753.
15. Tang CS, Fan SZ, Chan CC. Smoking status and body size increase carbon monoxide concentrations in the breathing circuit during low-flow anesthesia. *Anesth Analg* 2001;92:542–7.
16. Wu JS, Luttmann DR, Meininger TA, Soper NJ. Production and systemic absorption of toxic by-product of tissue combustion during laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 1997;11:1075–1079.
17. Sakamoto A, Nakanishi K, Takeda S, Ogawa R. Does Carboxyhemoglobin serve as a stress-induced inflammatory marker reflecting surgical insult? *J Nippon Med Sch* 2005;72(1):19–28.

Originalni rad

UPOREĐIVANJE EFEKATA LIDOKAINA, MAGNEZIJUM- SULFATA I ONDANSETRONA NA LOKANI BOL NASTAO PRILIKOM PRIMENE PROPOFOLA (lidokain, magnezijum-sulfat, ondansetron i primena propofola)

Marija Marinković¹, Branka Gvozdić²,
Nataša Stefanović-Stoimenov², Vladimir Vasilev²,
Aleksandra Garić², Nebojša Lađević^{2,3}

¹ Univerzitetska dečija klinika,
Beograd

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Ovaj rad upoređuje efekte ondansetrona, lidokaina i magnezijum-sulfata na smanjenje lokalnog bola koji se javlja prilikom korišćenja propofola za indukciju pacijenata u anesteziju. **Metode:** Studija je obuhvatila 40 pacijenata. Pacijenti su bili podeljeni u 4 grupe: placebo, ondansetron, lidokain i magnezijum-sulfat. Osim bola, praćeni su srčana frekvencija i srednji krvni pritisak. Iz studije su isključeni: pacijenti alergični na propofol i lekove koji su korišćeni u studiji, pacijenti koji su dobili regionalnu anesteziju i pacijenti koji su imali srčane blokove. **Rezultati:** U studiju je uključeno 23 pacijenta muškog pola (57,5%) i 17 pacijenata ženskog pola (42,5%). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na pol. Kod 10% pacijenata koji su primili ondansetron, 20% pacijenata koji su dobili lidokain, 10% pacijenata koji su dobili magnezijum-sulfat, kao i 70% pacijenata koji su dobili placebo javio se osećaj bola pri aplikaciji propofola. Razlika u incidenciji bola je bila statistički značajna, $p = 0,006$. Kod 10% pacijenata koji su primili ondansetron pojavio se blag osećaj bola, a kod 20% pacijenata koji su dobijali lidokain, kao i 10% pacijenata koji su dobili magnezijum-sulfat srednji osećaj bola. U odnosu na to, 20% pacijenata koji su dobili placebo osetili su blag bol, 20% je osetilo srednji bol, a 30% pacijenata je prijavilo jak bol. Razlika u kvalitetu bola je bila statistički značajna, $p = 0,032$. **Zaključak:** Ondansetron, lidokain i magnezijum-sulfat mogu da spreče lokalni bol nastao prilikom aplikovanja propofola. Studija je obuhvatila mali broj pacijenata, ali je svakako pokazala statistički značajnu razliku između placeba i ispitivanih lekova.

Autor za korespondenciju: Marija Marinković, Univerzitetska dečija klinika, Tiršova 10, 11000 Beograd, Telefon: +381656609560, E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

Original article

COMPARASION BETWEEN EFFECTS OF LIDOCAINE, MAGNESIUM- SULFATE AND ONDANSETRON ON PROPOFOL INJECTION PAIN (lidocaine, magnesium- sulfate, ondansetron and propofol application)

Marija Marinković¹, Branka Gvozdić²,
Nataša Stefanović-Stoimenov², Vladimir Vasilev²,
Aleksandra Garić², Nebojša Lađević^{2,3}

¹ Department of Anesthesiology, University Children's Hospital,
Belgrade

² Center of Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Centre of
Serbia, Belgrade, Serbia

³ School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction: This review compares the ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate in the reduction of pain during the introduction with propofol. **Methods:** The study included 40 patients. Patients were divided into 4 groups: placebo, ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate. In addition to pain, heart rate and mean arterial pressure were recorded. Patients allergic to propofol or study drugs, who received regional anesthesia and patients with heart blocks were excluded from the study. **Results:** The study included 23 males (57.5%) and 17 females (42.5%). There were no statistically significant differences between groups by gender. Pain was reported by 10% of patients who received ondansetron, 20% of patients treated with lidocaine, 10% of patients treated with magnesium-sulfate and 70% of patients who were given placebo. The difference in the incidence of chronic pain was statistically significant, $p = 0.006$. 10% of patients who received ondansetron had moderate pain, 20% of patients treated with lidocaine had mild pain, as well as 10% of patients who were treated with magnesium-sulfate. In relation to this, 20% of patients who received placebo reported a mild pain, 30% severe pain and 20% moderate pain. The difference in the incidence of pain quality was statistically significant $p = 0.032$. **Conclusion:** Ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate can prevent propofol injection pain. The study included small number of patients, however, it showed statistically significant differences related to the pain between placebo and study groups.

Corresponding author: Marija Marinković, University Children's Hospital, Tiršova 10, 11000 Belgrade, Telephone: +381656609560, E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

Ključne reči: bol; propofol; ondansetron; lidokain; magnezijum-sulfat

Key words: pain, propofol, lidocaine, ondansetron, magnesium-sulfate

Uvod

Propofol je najčešći intravenski anestetik koji se koristi za uvod i održavanje anestezije. Osim za opštu anesteziju, on ima široku primenu i za sedaciju¹. Koristi se u adultnoj i pedijatrijskoj populaciji. Poznat je po brzom uvodu, brzom buđenju, ali i nedostacima. On ima nekoliko sporednih efekata, od kojih je opšte poznat lokalni osećaj bola prilikom aplikacije². Većina pacijenata prijavljuje osećaj bola prilikom aplikovanja propofola, ali definitivni mehanizam kojim dovodi do bolne senzacije još uvek nije poznat³. Osećaj bola je prijavljen nakon aplikacije propofola od strane 70% pacijenata^{3,4,5}. Osim bola, nedostaci su i nestabilnost emulzije, hiperlipidemija, kontaminacija mikrobima i sindrom infuzije propofola^{6,7,8,9,10,11,12}.

Doza propofola koja se koristi za indukciju u opštu anesteziju kod odraslih je između 1,5 do 2,5 mg/kg^{6,13}. Farmakokinetika propofola prati trokompartimentni linearni model⁶. Već na početku se postiže ravnoteža između plazme i visoko perfundovanog tkiva mozga, što je povezano sa brzim uvodom. Propofol se uglavnom eliminiše preko konjugacije u jetri, do inaktivnih metabolita koji se izlučuju preko bubrega^{6,14}.

Postoje brojne studije koje su se bavile ili se još uvek bave modifikovanim emulzijama ili neemulzionim modifikacijama propofola. Ampofol, aquafol, IDD-D propofol i propofol-lipuro su samo neke od mnogih modifikacija koje su proučavane. Uglavnom su se pokazale lošije po pitanju lokalnog osećaja bola nego 1% emulzija propofola, koja je kod nas u upotrebi. Jedna od ispitivanih neemulzionih formacija je ciklodekstrin. Ciklodekstrin je sposoban da formira inkluzione komplekse sa lipofinim lekovima i da na taj način održava rastvorljivost u vodi^{6,15}. Međutim, samo je fospropofol dinatrijum odobren za korišćenje od strane Američke agencije za hranu i lekove⁶. Fospropofol izaziva manji lokalni bol prilikom aplikacije¹⁶.

Ondansetron je poznat kao centralni antiemetik i najčešće se koristi kod postoperativne mučnine i povraćanja. Deluje tako što blokira specifične serotoninске, 5-hidroksi-triptaminske (5HT₃) receptore. Poznat je po tome što ne prouzrokuje neželjene ekstrapiramidalne efekte kao metoklopramid. Može izazvati opstipaciju, jer se 5HT₃ receptori nalaze i u digestivnom traktu, kao i glavobolju

i crvenilo kože. Nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Postoje neke hipoteze da intravenski dat ondansetron može da smanji lokalni bol koji nastaje prilikom davanja propofola^{3,17,18,19}. Tačan mehanizam kojim ondansetron dovodi do smanjenja bola nije poznat.

Lidokain je lokalni anestetik koji svoje dejstvo ispoljava zatvarajući natrijumske kanale perifernih nerava i prekidajući transmisiju impulsa. Ne ispoljava nikakav centralni efekat. On je predstavnik lokalnih anestetika amidnog tipa, koji ređe izazivaju alergije. Postoji nekoliko mehanizama antinociceptivne aktivnosti malih doza sistemski datog lidokaina, pa se on često koristi zajedno sa propofolom prilikom uvoda.

Magnezijum, kao N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist, pokazuje antinociceptivni efekat kod ljudi³. Kao što je poznato, on primarno reguliše kretanje jona kalcijuma, menja permeabilnost i izaziva vazodilataciju endotela. Pored poznatih primena magnezijum-sulfata, ispituje se njegov uticaj na lokalni bol, čime se i ova studija bavi.

Cilj

Cilj studije je bio da se porede efekti lidokaina, magnezijum-sulfata i ondansetrona na pojavu lokalnog osećaja bola koji nastaje prilikom aplikacije propofola na uvodu u anesteziju. Bol nastao prilikom uvoda izaziva diskomfor kod pacijenata i pacijenti ga se često sećaju postoperativno.

Metod

Urađena je pilot studija koja je obuhvatila 40 pacijenata koji su planirani za rad u opštoj anesteziji, gde je za indukciju korišćen propofol. Uključeni su pacijenti koji su imali intervenciju na Urološkoj klinici, Kliničkog centra Srbije. Tip operacije nije bio značajan za ovu studiju. Studijom su obuhvaćeni pacijenti muškog i ženskog pola, različite starosti. Svi pacijenti pripadali su ASA (American Society of Anesthesiologists) statusu 2 ili 3.

Preoperativno su kod pacijenata zabeleženi podaci o: starosti, polu, telesnoj težini i telesnoj visini iz kojih je kasnije izračunat indeks telesne težine. Takođe, zabeleženo je i prisustvo komorbiditeta, kao i lista lekova koje trenutno uzimaju, dijagnoza, planirana operacija. Pacijentima su predočena pitanja koja će im biti postavljena prilikom uvoda u anesteziju, a koja se tiču lokalnog osećaja bola.

Takođe, objašnjen im je način ocenjivanja osećaja bola.

Iz studije su isključeni pacijenti koji su alergični na propofol ili neki od tri leka koja su korišćena u studiji; pacijenti alergični na soju i mleko; pacijenti koji su bili ASA statusa 4; pacijenti koji imaju srčane blokove; pacijenti kojima je primenjena regionalna anestezija; pacijenti koji nisu mogli da dobiju premedikaciju; pacijenti alergični na midazolam i atropin; pacijenti koji su imali infekciju na dorzumu šaka; kao i pacijenti koji su imali indikaciju za crash uvod.

Svi pacijenti su metodom slučajnog izbora podeljeni u 4 grupe. Prvoj grupi je aplikovano 2 ml 2% lidokaina zajedno sa propofolom, intravenski. Druga grupa je dobijala 4 mg ondansetrona intravenski, 5 minuta pre aplikovanja propofola. Treća grupa je dobijala 2 mmol magnezijum-sulfata intravenski, 5 minuta pre aplikovanja propofola. U studiji je korišćen 20% magnezijum-sulfat, tako da su pacijenti dobijali 2,5 ml magnezijum-sulfata, što je u stvari tih 2 mmol. Četvrta grupa je bila placebo grupa. Pacijenti iz ove grupe dobijali su 5 ml 0,9% natrijum-hlorida, 5 minuta pre aplikovanja propofola.

Tabela 1: Protokol

Grupe	Preparat
Grupa 1	propofol sa 2 ml 2% lidokaina intravenski
Grupa 2	4 mg ondansetrona intravenski 5 minuta pre davanja propofola
Grupa 3	2 mmol MgSO ₄ intravenski 5 minuta pre davanja propofola
Grupa 4	5 ml 0,9% NaCl intravenski 5 minuta pre davanja propofola

* MgSO₄ – magnezijum-sulfat

* 0,9% NaCl – 0,9% natrijum-hlorid; fiziološki rastvor

Pola sata pre uvida u anesteziju svi pacijenti su intramuskularno dobili premedikaciju koja se sastojala od 0,5 mg atropina i 5 mg midazolama. Za uvod u anesteziju korišćen je 1% propofol, 2 mg/kg; 2 ml alfentanila ili fentanila i rokuronijum 0,4 mg/kg kao mišićni relaksant. Za održavanje anestezije korišćen je sevofluran 0,4–0,6 vol%. Ukoliko je bilo potrebno, ponavljana je i doza mišićnog relaksanta 0,25 mg/kg. Svi pacijenti su imali intravensku kanilu (braunilu) od 18 G. Intravenska kanila je kod svih pacijenata bila plasirana na dorzumu šake. Pre uvida, zabeleženi su srčana frekvencija i krvni pritisak. Propofol je prilikom uvida aplikovan uz rastvor Ringer-laktata, čija brzina od 500 ml/h nije izazvala značajne promene u hemodinamici. Prvi bolus propofola od 30 mg aplikovan je za 5 sekun-

di, nakon čega su pacijentima postavljena pitanja o osećaju bola pri aplikovanju propofola. Prvo – da li osećaju bol, a drugo – kakvog je kvaliteta bol? Tom prilikom su zabeleženi i srčana frekvencija i krvni pritisak, kao vrednosti u petoj sekundi od aplikovanja propofola. Zatim je pacijentima aplikovan sledeći bolus propofola koji je iznosio 50 mg, takođe za 5 sekundi, nakon čega su im postavljena ista pitanja o osećaju bola. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvencije nakon ovog bolusa obeleženi su kao vrednosti u desetoj sekundi. Za ocenjivanje osećaja bola korišćena je numerička VAS skala bola. Pacijent je bol mogao da oseti i oceni kao blag bol, na numeričkoj skali od 1 do 3; srednje jak, na skali od 4 do 6 ili kao jak bol, a na skali od 7 do 10.

Beležene su lokalne komplikacije, ukoliko ih je bilo. Ukoliko je bilo nekih intraoperativnih komplikacija, i to je beleženo. Postoperativno je praeana pojava nauzeje i povraćanja kod svih pacijenata.

Statistički testovi i metode

Za obradu statističkih podataka korišćen je softver SPSS 15.0. Korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Razlika u učestalosti kategorijalnih varijabli ispitivana je hi-kvadrat testom, a

razlike između kontinuiranih varijabli testirane su analizom varijanse (ANOVA).

Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 40 osoba, 23 osobe muškog pola (57,5%) i 17 osoba ženskog pola (42,5%). U grupi koja je dobijala lidokain bilo je 6 muškaraca i 4 žene, kao i u grupama koje su dobijale ondansetron i placebo. U grupi koja je dobijala magnezijum-sulfat bilo je 5 muškaraca i 5 žena. Nije bilo statistički značajne razlike u polu između grupa.

Prosečna starost pacijenata bila je 55,2 ± 1,8 godina. U grupi sa lidokainom 53,4 ± 2,46, u grupi sa ondansetronom 58,1 ± 4,89, u grupi sa magnezi-

jum-sulfatom $53,5 \pm 4,031$. Dok je u placebo grupi prosečna starost bila $55,8 \pm 3,06$. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

propofola, čak 70%. Razlika u učestalosti bola je statistički značajna, $p = 0,006$.

Među pacijentima koji su dobijali lidokain 20% je prijavilo blag osećaj bola, kao i 10% pacijenata

Tabela 2: Demografski podaci

Grupe	Lidokain	Ondansetron	MgSO ₄	Placebo
Broj pacijenata	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
Prosečna starost	$53,4 \pm 2,4658$	$58,1 \pm 4,89$	$53,5 \pm 4,031$	$55,8 \pm 3,06$
Pol				
muški	6	6	5	6
ženski	4	4	5	4

* n – ukupan broj pacijenata

Tabela 3: Incidenca pojave bola

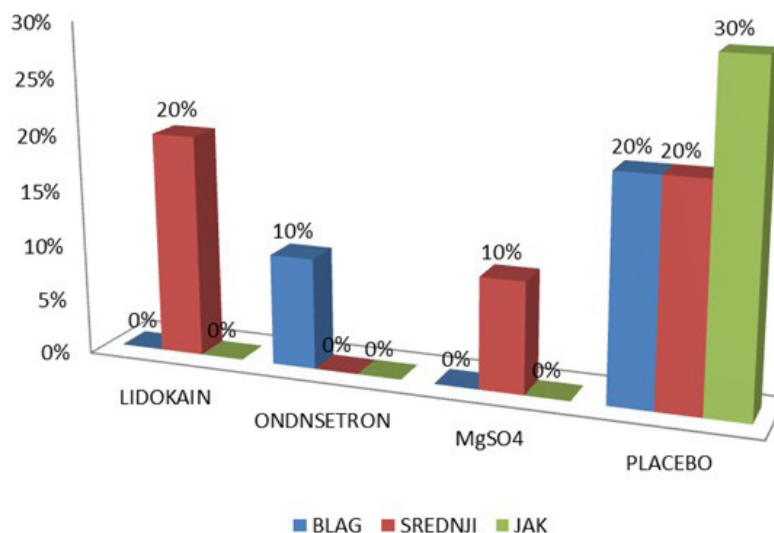
Grupe	Muškarci	Žene	Bol
Lidokain	6	4	20%
Ondansetron	6	4	10%
MgSO ₄	5	5	10%
Placebo	6	4	70%*

*Postojala je statistički značajna razlika u incidenci pojave bola, $p = 0,006$.

U grupi sa lidokainom, 20% pacijenata je prijavilo lokalni osećaj bola prilikom uvida u anesteziju. Među pacijentima koji su dobijali ondansetron 10% je prijavilo lokalni osećaj bola, kao i 10% pacijenata koji su dobijali magnezijum-sulfat. U grupi koja je dobijala placebo najviše pacijenata je prijavilo lokalni osećaj bola prilikom aplikovanja

koji su dobili magnezijum-sulfat. U ondansetron grupi 10% pacijenata imalo je umeren osećaj bola. U odnosu na to, 20% pacijenata koji su dobijali placebo prijavilo je blag, 20% umeren, a 30% jak osećaj bola. Razlika u učestalosti kvaliteta bola je statistički značajna, $p = 0,032$.

Grafikon 1: Učestalost kvaliteta bola



*Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kvaliteta bola, $p = 0,032$

Vrednosti srčane frekvence i krvnog pritiska su beležene: pre uvida u anesteziju, u 5. sekundi i u 10. sekundi. Prosečne vrednosti srčane frekvence pre uvida su bile: lidokain $73,9 \pm 6,6$; ondansetron $73,1 \pm 4,88$; magnezijum-sulfat $84,8 \pm 3,214$; placebo $84,1 \pm 8,23$. U ovom intervalu nije bilo statistički značajne razlike među grupama u odnosu na srčanu frekvencu. Prosečne vrednosti srčane frekvence u 5. sekundi su bile: lidokain $86,4 \pm 5,08$; ondansetron $71,7 \pm 4,55$; magnezijum-sulfat $83,9 \pm 3,97$; placebo $85,6 \pm 7,15$. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama. Prosečne vrednosti srčane frekvence u 10. sekundi su bile: lidokain $87 \pm 3,45$; ondansetron $70,6 \pm 4,23$; magnezijum-sulfat $79,1 \pm 4,188$; placebo $80 \pm 5,706$. Ni u ovom intervalu nije bilo statistički značajne razlike. Prosečne vrednosti srednjeg krvnog pritiska su bile: pre uvida $100,02 \pm 1,68$; u 5. sekundi $94,36 \pm 2,047$ i u 10. sekundi $88,25 \pm 2,34$. Razlike u vrednostima srednjeg krvnog pritiska nisu bile statistički značajne.

Tabela 4: Prosečne vrednosti srčane frekvence (HR) i krvnog pritiska (MAP)

	Lidokain	Ondansetron	MgSO ₄	Placebo
HR 0 s	$73,9 \pm 6,6$	$73,1 \pm 4,88$	$84,8 \pm 3,214$	$84,1 \pm 8,23$
HR 5 s	$86,4 \pm 5,08$	$71,7 \pm 4,55$	$83,9 \pm 3,97$	$85,6 \pm 7,15$
HR 10 s	$87 \pm 3,45$	$70,6 \pm 4,23$	$79,1 \pm 4,188$	$80 \pm 5,706$
MAP 0 s	$101,34 \pm 2,18$	$96,05 \pm 3,84$	$99,42 \pm 3,38$	$102,9 \pm 4,03$
MAP 5 s	$94,51 \pm 4,028$	$87,03 \pm 3,18$	$96 \pm 3,38$	$99,9 \pm 4,68$
MAP 10 s	$89,88 \pm 4,49$	$81,66 \pm 5,03$	$87,6 \pm 4,48$	$93,86 \pm 4,21$

*Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u različitim intervalima.

*MAP = ((2 x dijastolni pritisak) + sistolni pritisak) / 3

Diskusija

U studiji su poređeni efekti lidokaina, ondansetrona i magnezijum-sulfata na lokalni osećaj bola izazvan intravenskom aplikacijom propofola. Svaki od ispitivanih lekova pokazao je efekat na lokalni osećaj bola. Mogući mehanizam nastanka osećaja bola izazvanog propofolom je aktivacija kalikrein-kinin sistema i oslobađanje bradikina, što rezultira venskom dilatacijom i povećanjem permeabiliteta, a sa tim i kontaktom između vodene faze propofola i slobodnih nervnih završetaka^{1,20,21}. Međutim, nedavne studije pokazuju da u poređenju sa fiziološkim rastvorom, propofol ne podiže koncentraciju bradikina u plazmi^{1,22,23}.

Lidokain je primarno lokalni anestetik, koji je pronašao i sistemsku primenu^{20,24}. Navodi se ne-

koliko mehanizama antinociceptivne aktivnosti malih doza sistemski datog lidokaina, uključujući dejstvo na C-afherentne završetke, dejstvo na dorzalne kičmene rogove, smanjenje postsinaptičke depolarizacije posredovane NMDA receptorima, kao i blokiranje centralnih i perifernih voltažno-zavisnih natrijumskih kanala na ganglionima dorzalnih korenova^{20,25,26,27,28}.

Ondansetron je poznat kao centralni antiemetik, koji deluje kao antagonist 5HT receptora. Koristi se i u pedijatrijskoj i u adultoj populaciji. U ovoj studiji korišćen je u cilju smanjenja lokalnog osećaja bola. Mehanizam smanjivanja bola od strane ondansetrona nije potpuno jasan i poznat. Ondansetron ima sposobnost blokiranja natrijumskih kanala³, pa se kao takav potencijalno može koristiti u lokalnom smanjenju osećaja bola. Periferni 5HT₃ receptori su uključeni u nociceptivne puteve²⁹. Veže se i za opioidne receptore kod ljudi, pokazujući efekat agoniste³⁰.

Magnezijum deluje na više načina. On je anta-

gonista NMDA receptora i ponaša se kao antagonist intracelularnog kalcijuma³. Takođe, deluje na kalijum i kalcijum voltažno-zavisne kanale, menjajući permeabilnost. Magnezijum ima i efekat vazodilatacije endotela, preko oslobađanja azot-oksida. Ovi mehanizmi možda mogu da objasne sposobnost magnezijuma da smanji osećaj bola izazvan propofolom^{3,31,32}.

Postoje brojne studije koje su se bavile lokalnim osećajem bola prilikom primene propofola, kao i lekovima koji bi na neki način mogli da smanje ili potpuno da neutrališu osećaj bola. Rahimzadeh i saradnici³ su u svojoj studiji pokazali da ondansetron i magnezijum-sulfat imaju uticaj na lokalni bol nastao prilikom aplikacije propofola, pri čemu nijedan od lekova nije pokazao bolji efekat od drugog. Ye i saradnici²⁹ su ispitali ondansetron kao

lokalni anestetik i pokazali su da je njegov efekat 15 puta jači od efekta lidokaina, pri čemu su oba leka aplikovana potkožno. Njihov rezultat se razlikuje od rezultata ove studije. Drašković i saradnici³³ su ispitivali efekte ondansetrona i alfentanila zajedno sa azot-oksikulom kao inhalacionim analgetikom i imali su rezultate koji pokazuju da je ondansetron efikasan u sprečavanju lokalnog bola, kao što smo i mi pokazali u našoj studiji.

Zaključak

Lidokain, ondansetron i magnezijum-sulfat mogu smanjiti lokalni osećaj bola koji nastaje prilikom davanja propofola. Ova studija je obuhvatila mali broj ispitanika, ali ipak je pokazala statistički značajnu razliku između ispitivanih lekova i placeba u vezi sa bolnim osećajem koji smo ispitivali. Kao takva, ona bi mogla da bude osnova za buduću sve češću upotrebu ondansetrona ili magnezijum-sulfata umesto lidokaina u smanjenju lokalnog osećaja bola, a sve to u cilju smanjenja stresa i diskomforta kod pacijenata.

Literatura

1. Pei S, Zhou C, Zhu Y, Huang B. Efficacy of ondansetron for the prevention of propofol injection pain: a meta-analysis. *J Pain Res* 2017; 10:445–50.
2. Baceker MT, Naguib M. Propofol: the challenges or formulation. *Anesthesiology* 2005; 103(4):860–7.
3. Rahimzadeh P, Faiz SH, Nikoobakht N, Ghodrati MR. Which one is more efficient on propofol 2% injection pain? Magnesium sulfate or ondansetron: a randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4:56.
4. Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90(4):963–9.
5. Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol: A comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996 Mar; 82(3):469–71.
6. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, and Urman RD. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33(1):9–15.
7. Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg* 2003; 97(3):769–71.
8. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357(9256):606–7.
9. McKeage K, Perry CM. Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003; 17(4):235–72.
10. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995; 333(3):147–54.
11. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62(7):690–701.
12. Diaz JH, Prabhakar A, Urman RD, Kaye AD. Propofol infusion syndrome: a retrospective analysis at a level 1 trauma center. *Crit Care Res Pract* 2014; 2014:346968.
13. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3):513–59.
14. Raoof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50(1–2):91–6.
15. Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *J Pharm Sci* 1997 Feb; 86(2):147–62.
16. Struys MM, Vanluchene AL, Gibiansky E, Gibiansky L, Vornov J, Mortier EP, Van Bortel L. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol, as a bolus injection: a phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 2): pharmacodynamics and safety. *Anesthesiology* 2005; 103(4):730–43.
17. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999; 89(1):197–9.
18. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: A randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56(9):902–5.
19. Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B, Kaya G, Pamukçu Z. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(1):47–51.
20. Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z. Intravenous Lidocaine Alleviates the Pain of Propofol Injection by Local Anesthetic and Central Analgesic Effects. *Pain Med* 2017 May 19.
21. Jung JA, Choi BM, Cho SH, et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 104(5):563–76.
22. Sim JY, Lee SH, Park DY, et al. Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(3):316–25.
23. Lee EH, Lee SH, Park DY, Ki KH, Lee EK, Lee DH, Noh GJ. Physicochemical properties, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a reformulated microemulsion propofol in rats. *Anesthesiology* 2008; 109(3):436–47.
24. Sloan TB, Mongan P, Lyda C, Koht A. Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring. *J Clin Monit Comput* 2014 Apr; 28(2):139–47.
25. Kodaira M, Inui K, Kakigi R. Evaluation of nociceptive Aδ- and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(9):1870–7.
26. Cui W, Li Y, Li S, Yang W, Jiang J, Han S, Li J. Systemic lidocaine inhibits remifentanyl-induced hyperalgesia via the inhibition of cPKCγ membrane translocation in spinal dorsal horn of rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21(4):318–25.

27. Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, et al. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: Involvement of the spinal glycinergic system. *Eur J Pharmacol* 2009; 613(1-3):68-73.
28. Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012; 135(pt 9):2585-612.
29. Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg* 1997 Nov; 85(5):1116-1121.
30. Rocznik W, Wróbel J, Dolczak L, Nowak P. Influence of Central noradrenergic system lesion on the serotonergic 5-HT₃ receptor mediated analgesia in rats. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(5):629-38.
31. Lee SK. Pain on injection with propofol. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59(5):297-8.
32. Singh DK, Jindal P, Singh G. Comparative study of attenuation of the pain caused by propofol intravenous injection, by granisetron, magnesium sulfate and nitroglycerine. *Saudi J Anaesth* 2011; 5(1):50-4.
33. Drašković B, Knežević S, Radovanović D, Rakić G. Ondansetron, alfentanil and nitrous oxide in the prevention of pain on injection of propofol. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(1-2):61-5.

Prikaz slučaja**MODIFIKOVANA INTERMITENTNA SUBFASCIJALNA INFILTRACIJA RANE LOKALNIM ANESTETIKOM NAKON OTVORENOG BAJPASA ŽELUCA (infiltracija rane nakon želucačnog bajpasa)**Tamara Kostić¹, Suzana Bojić¹¹Služba anesteziologije i intenzivnog lečenja, KBC Bežanijska kosa, Beograd**Sažetak**

Uvod: Kontinuirana infiltracija hirurške rane lokalnim anestetikom kroz multiperforirane namenske katetere se sve češće primenjuje kao komponenta multimodalne analgezije, međutim, njena upotreba u barijatrijskoj hirurgiji je do sada bila ograničena. Prikazujemo slučaj modifikovane intermitentne subfascijalne infiltracije rane kod morbidno gojazne pacijentkinje nakon otvorenog bajpasa želuca. **Prikaz slučaja:** Pacijentkinja starosti 57 godina, morbidno gojazna, planirana je za proceduru otvorenog gastričnog bajpasa. S obzirom na težak stepen opstruktivnog sleep apnea sindroma, tešku hroničnu opstruktivnu bolest pluća i ograničenu dostupnost neinvazivne ventilacije, plan anestezije je morao da bude usmeren ka minimalnom korišćenju opioida u postoperativnom periodu. Dva epiduralna katetera sa multiplim perforacijama su plasirana duž rane, između peritoneuma i mišićne fascije, kao zamena za namenske katetere za infiltraciju rane, koji su na našem tržištu nedostupni. Na kraju operacije, rana je infiltrisana subkutano i subfascijalno sa 20 ml 0,5% bupivakaina sa 5 µg/ml adrenalina. Tokom 72 sata nakon operacije, po 5 ml 0,25% bupivakaina sa 2 µg/ml adrenalina je davano kroz svaki kateter, na 6 časova. Analgezija je suplementirana intravenskim davanjem paracetamola, 1 g na 6 časova, i metamizola, 2,5 g na 12 časova. Tramadol je apliciran jednom, zbog proboja bola, neposredno po prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja. Intenzitet bola nakon operacije, na numeričkoj skali bola (NSB 0–10), iznosio je 1–2 u miru i 3 tokom mobilizacije. Postoperativni oporavak je protekao bez komplikacija. **Zaključak:** Modifikovana intermitentna subfascijalna infiltracija rane lokalnim anestetikom, primenjenim kroz dva epiduralna katetera, kao komponente multimodalne analgezije sa minimalnom primenom opioida, omogućila je efikasnu analgeziju kod morbidno gojazne pacijentkinje nakon otvorenog bajpasa želuca.

Gljučne reči: bajpas želuca; gojaznost; infiltracija rane; postoperativni bol

Autor za korespondenciju: Suzana Bojić, Bulevar Mihaila Pupina 163/13, Beograd, E-mail: subojic@yahoo.com, Telefon: +381605287435

Case report**MODIFIED INTERMITTENT SUBFASCIAL WOUND INFILTRATION WITH LOCAL ANAESTHETIC AFTER OPEN GASTRIC BYPASS (wound infiltration after gastric bypass)**Tamara Kostić¹, Suzana Bojić¹¹Department of anesthetics and intensive care, CHC Bežanijska kosa, Belgrade**Summary**

Introduction: Infiltration of the surgical wound with local anesthetic through a multi-holed catheter is widely applied as a component of multimodal postoperative analgesia, but there is little evidence of its use in bariatric surgery. A case of modified intermittent subfascial wound infiltration in a morbidly obese patient after open gastric bypass surgery is reported. **Case report:** A 57-year-old female morbidly obese patient underwent an open gastric bypass. Given the severity of obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease as well as limited availability of noninvasive ventilation, the anesthetic plan had to be tailored to minimize opioid consumption in postoperative period. Two multi-holed epidural catheters were placed between peritoneum and muscular fascia along the length of the wound. At the end of the surgery, subfascial and subcutaneous wound infiltration with 20 ml of 0.5% bupivacaine with 5 µg/ml adrenaline was performed. For 72h after surgery 5 ml of 0.25% Bupivacaine with 2 µg/ml Adrenaline were delivered q.i.d. through each catheter. Analgesia was supplemented with intravenous paracetamol 1 g q.i.d. and metamizole 2.5 g b.i.d. Tramadol was administered once for breakthrough pain after admission to intensive care unit. Pain intensity during 72h after surgery was 1-2 at rest and 3 during mobilisation on numerical pain scale (NPS 1-10). Postoperative recovery was uneventful. **Conclusion:** Modified intermittent subfascial wound infiltration with local anesthetic applied through two epidural catheters as a part of multimodal analgesia with minimal usage of opioids provided effective pain relief for morbidly obese patient after open gastric bypass.

Key words: gastric bypass, obesity, postoperative pain, wound infiltration.

Corresponding author: Suzana Bojić, Bulevar Mihaila Pupina 163/13, Belgrade, E-mail: subojic@yahoo.com, Telephone: +381605287435

Uvod

Infiltracija hirurške rane lokalnim anestetikom kroz namenske multiperforirane katetere¹ je često primenjivana komponenta multimodalne analgezije². Prednosti ovog modaliteta analgezije uključuju visok stepen uspešnosti, dobar prijem od strane pacijenata, značajno smanjenu upotrebu opioida u postoperativnom periodu, sniženu incidencu postoperativne mučnine i povraćanja, kao i ređu pojavu postoperativnog ileusa¹.

Gastrični bajpas je hirurška procedura koje se primenjuje kod ekstremno gojaznih pacijenata u cilju lečenja gojaznosti, a podrazumeva subtotalnu resekciju želuca sa povezivanjem želuca i tankog creva³. Postoperativna analgezija predstavlja izazov kod ovih pacijenata zbog gojaznosti i komorbiditeta. Obstructive sleep apnea sindrom (OSA), prema epidemiološkim podacima, spada u stanja sa najvećim rizikom za poremećaj ventilacije indukovano opioidima u postoperativnom periodu. Ozbiljnost ovog poremećaja je u značajnoj meri povezana sa primenom opioida⁴.

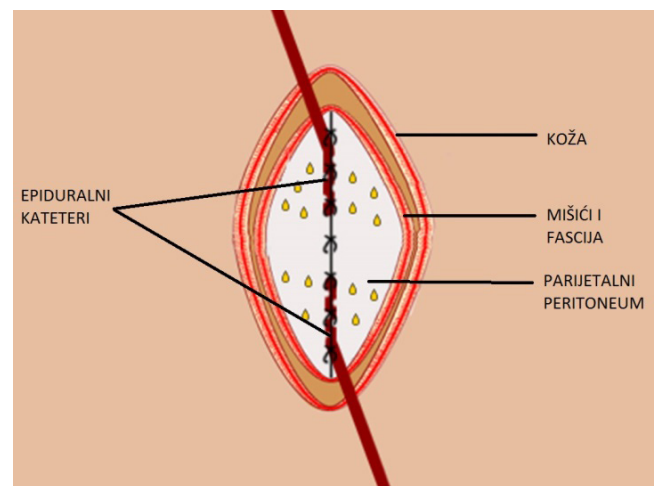
Iako je efikasnost subfascijalne infiltracije rane lokalnim anestetikom potvrđena u hirurgiji jetre, želuca, materice, kolorektalne hirurgije, žučnih puteva i ortopedskoj hirurgiji, ima vrlo malo podataka o njenoj upotrebi u barijatrijskoj hirurgiji^{1,5,6,7,8,9,10,11}. Prikazujemo slučaj modifikovane tehnike intermitentne subfascijalne infiltracije rane kod gojazne pacijentkinje, nakon otvorenog želučasnog bajpasa.

Prikaz slučaja

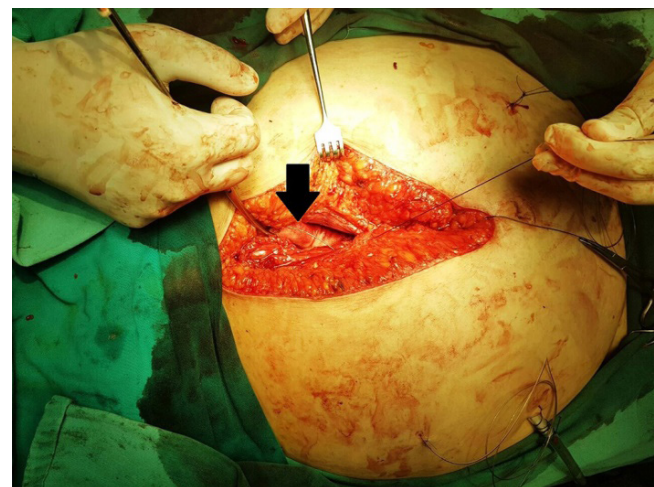
Pacijentkinja starosti 57 godina, morbidno gojazna (sa indeksom telesne mase 54,3 kg/m²), podvrgnuta je proceduri otvorenog gastričnog bajpasa. Preoperativna evaluacija je ukazala na težak stepen OSA, sa indeksom apneja/hipopneja 46,2/h, uz težak stepen hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) sa čestim epizodama bronhitisa (FEV1 = 56% predviđene vrednosti, FEV1/FVC = 61%), utvrđeno je i da je pacijentkinja pušač, sa metaboličkim sindromom, steatoznom jetrom i hipertenzijom. Pacijentkinji je 2012. godine propisano redovno korišćenje CPAP maske, koju ona, na žalost, nije mogla da priušti.

Uzimajući u obzir ozbiljnost OSA i ograničenu dostupnost neinvazivne ventilacije (NIV), plan postoperativne analgezije je bio usmeren ka minimalnom korišćenju opioida. Antibiotiska, tromboembolijska i antiulkusna profilaksa su date pre operacije. Za uvod u anesteziju su korišćeni midazolam, alfentanil, propofol i sukcinilholin, a za održavanje sevofluran, rokuronijum i alfentanil. S obzirom na nedostupnost specijalizovanih katetera za infiltraciju rane, dva epiduralna katetera sa multiplim perforacijama raspoređenim 5 cm od vrha (Polymedic, CSE set, MS, Oralix, Nemačka) plasirana su dužinom rane, između parijetalnog peritoneuma i mišićne fascije (slika 1 i 2). Radi prevencije dislo-

Slika 1: Shematski prikaz pozicije epiduralnih katetera

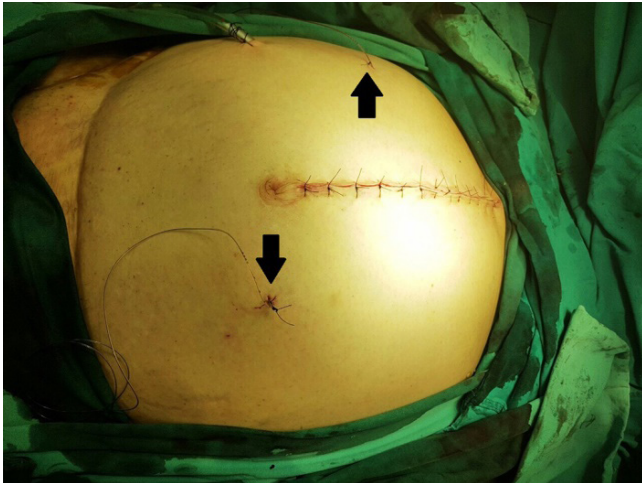


Slika 2: Epiduralni kateteri pre zatvaranja hirurške rane



kacije katetera tokom mobilizacije, oba katetera su ušivena za kožu (slika 3). Na kraju operacije, rana je infiltrisana subkutano i subfascijalno sa 20 ml 0,5% bupivakaina sa 5 µg/ml adrenalina, radi kon-

Slika 3: Epiduralni kateteri nakon zatvaranja hirurške rane



trole bola u neposrednom postoperativnom periodu. Pacijentkinja je ekstubirana u operacionoj sali, nakon reverzije mišićnog bloka neostigminom. Tokom 72 sata nakon operacije, kroz svaki kateter je na 6 sati davano 5 ml 0,25% bupivakaina sa 2 µg/ml adrenalina. Za intermitentno davanje smo se odlučili usled ograničene dostupnosti infuzionih pumpi. Multimodalni analgetski pristup je podrazumevao dodatno intravensko davanje paracetamola, 1 g na 6 sati, i metamizola, 2,5 g na 12 sati. Tramadol je apliciran jednom, zbog proboja bola, neposredno nakon prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja (JIL). NIV je upotrebljen jednom, tokom 2 sata po izlasku iz operacione sale. Procena bola je vršena uz pomoć numeričke skale bola (NSB) od 1 do 10, tokom 72 sata nakon operacije. Pacijentkinja je opisala bol kao 1–2/10 u miru i 3/10 tokom mobilizacije. Postoperativni oporavak je protekao bez komplikacija i bolesnica je otpušena kući nakon sedam dana.

Diskusija

Kod ekstremno gojazne pacijentkinje sa teškim stepenom OSA i HOBP, kardiovaskularnim i metaboličkim komorbiditetima koristili smo modifikovanu tehniku infiltracije rane dugodelujucim lokalnim anestetikom uz parenteralnu primenu nesteroidnih inflamatornih analgetika. Adekvatna terapija postoperativnog bola imala je za cilj prevenciju respiratornih komplikacija, ranu mobilizaciju i otpuštanje iz bolnice.

Kod gojaznih osoba, adipozno tkivo toraksa smanjuje komplijansu zida grudnog koša, a povećana

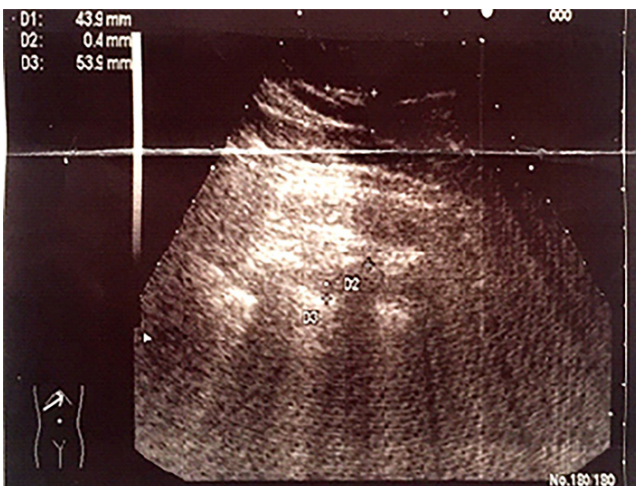
abdominalna masa pomera dijafragmu cefalično, smanjujući volumen pluća, naročito u supinaciji, te je funkcionalni rezidualni kapacitet često manji od kapaciteta zatvaranja malih disajnih puteva, što dovodi do poremećenog odnosa ventilacije i perfuzije⁴. Pacijent koji boluje od OSA ima anatomske kompromitovan disajni put i poremećenu funkciju dilatatora farinksa tokom sna, te se tokom nastanka negativnog pritiska u inspirijumu, zbog kontrakcije dijafragme, javljaju parcijalne ili kompletne okluzije disajnog puta. Preoperativni apneja/hipopneja indeks, godine i doza opioida u prvih postoperativnih 72 sata su najvažniji prediktori postoperativne apneje i hipopneje. Sa druge strane, ovi pacijenti često zahtevaju više analgetika za obezbojavanje, zato što intermitentna hipoksija i prekidanje sna, dve osnovne komponente OSA, pojačavaju bol¹². Kod pacijenata sa OSA, preporučjena je postoperativna podrška ventilacije kontinuiranim pozitivnim pritiskom (CPAP) do uspostavljanja adekvatne spontane ventilacije i zaštite disajnog puta⁴. Zbog ograničenja u preoperativnoj pripremi prikazane pacijentkinje i nedostatka CPAP maske u neposrednom perioperativnom periodu, rizik od respiratornih komplikacija je bio značajno povećan.

Savremene preporuke o postoperativnoj analgeziji kod morbidno gojaznih pacijenata naglašavaju potrebu za multimodalnim pristupom u cilju smanjenja upotrebe opioida u postoperativnom periodu, a kao dodatna tehnika se preporučuje preoperativna antinociceptivna analgezija kojom se postiže izmena aferentnih puteva bola¹³.

Problemi sa pozicioniranjem gojaznog pacijenta i otežana identifikacija orijentacionih tačaka, zbog naslaga adipoznog tkiva, mogu značajno komplikovati izvođenje mregionalne anestezije standardnom tehnikom i opremom⁴. Kod prikazane pacijentkinje, nije bilo moguće palpirati anatomski obeležja potrebna za plasiranje epiduralnog katetera (EDK) (slika 4). Ultrazvukom ocenjena dubina epiduralnog prostora u srednjem torakalnom delu kičmenog stuba (slika 5), ukazivala je da bi za plasiranje EDK bila potrebna epiduralna igla veće dužine od one koja je dostupna u našoj zemlji. Očekivane teškoće u plasiranju EDK bi mogle da rezultiraju i većim brojem punkcija, što bi u kontekstu nemogućnosti određivanja anti-Xa moglo da poveća rizik od nastanka epiduralnog hematoma ili abscesa^{14,15}.

Slika 4: Pacijentkinja u sedećem položaju

U heterogenoj grupi randomizovanih kliničkih ispitivanja, pokazano je da se postoperativni bol nakon upotrebe infiltracije rane lokalnim anestetikom ne razlikuje u odnosu na bol nakon epiduralne analgezije¹⁶. Literaturni podaci ukazuju da infiltracija rane lokalnim anestetikom dovodi do smanjenja senzitivacije neurona u dorzalnim rogovima kičmene moždine, mehanizmom blokiranja parijetalnih aferentnih vlakana, čime se obezbeđuje analgezija koja traje duže od same infiltracije rane¹⁷. Rizici od povećanog razvoja hirurške infekcije i sistemske toksičnosti lokalnih anestetika bili su glavni razlozi zbog kojih su hirurzi oklevali sa usvajanjem ove tehnike. Ipak, brojne studije koje su ispitivale subfascijalnu infiltraciju hirurške rane nakon velike abdominalne hirurgije ukazale su da

Slika 5: Dubina epiduralnog prostora procenjena ultrazvukom

je to vrlo efikasna, ali i bezbedna postoperativna tehnika analgezije¹. Infiltracija hirurške rane smanjuje inflamaciju i poremećaj perfuzije i oksigenacije tkiva, što značajno utiče na postoperativni bol¹⁸. Međutim, postoje nekonzistentne preporuke kada je u pitanju izbor, koncentracija i doza lokalnog anestetika, tip katetera, način na koji se administrira lokalni anestetik, mesto incizije, kao i prevencija dislokacije katetera tokom mobilizacije pacijenta⁴. Poznato je da uspešnost hirurške infiltracije rane lokalnim anestetikom zavisi od nivoa tkiva koje se infiltriraju, kao i da neadekvatna pozicija katetera može smanjiti efikasnost nakon otvorene abdominalne hirurgije. Hirurška rana bi trebalo da bude potpuno pokrivena kateterima sa više otvora. Ukoliko je hirurška rana veća od dužine katetera, pacijent će možda zahtevati druge vidove postoperativne analgezije. Takođe, efikasnost analgezije zavisi od adekvatne koncentracije i volumena lokalnog anestetika i mesta gde se anestetik infiltrira¹⁹. Namenski kateteri za infiltraciju rane su deblji u odnosu na EDK, te je manja opasnost od savijanja, a otvori su spiralno raspoređeni, tako da je distribucija lokalnog anestetika bolja. Zbog nedostupnih namenskih katetera za infiltraciju rane, koristili smo standardne EDK sa multiplim perforacijama u poslednjih 5 cm. Zohar i saradnici su opisali kontinuiranu lokalnu infiltraciju rane ropivakainom nakon operacije preponske kile korišćenjem EDK, ali u dostupnoj literaturi nema podataka o modifikaciji koju smo mi prikazali²⁰.

Zaključak

Modifikovana tehnika intermitentne subfascijalne infiltracije rane, kao komponenta multimodalne terapije bola, kod prikazane pacijentkinje je omogućila efikasnu kontrolu bola nakon otvorenog želučasnog bajpasa. Opisana modifikacija infiltracije hirurške rane bi mogla da nađe mesto ne samo u barijatrijskoj već, potencijalno, i u drugim granama hirurgije, naročito uzimajući u obzir ekonomski ograničene uslove kakvi postoje u našoj zemlji.

Literatura

- Zheng X, Feng X, Cai XJ. Effectiveness and safety of continuous wound infiltration for postoperative pain management after open gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 7; 22(5):1902–10.
- Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD et al. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014; 28:59–79.
- Peckmezian T, Hay P. A systematic review and narrative synthesis of interventions for uncomplicated obesity: weight loss, well-being and impact on eating disorders. *J Eat Disord.* 2017 May 1; 5:15–5.
- Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology (5th ed.). New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC. 2013.
- Xin Y, Hong Y, Yong LZ. Efficacy of postoperative continuous wound infiltration with local anesthesia after open hepatectomy. *Clin J Pain.* 2014; 30:571–576.
- Chung, Dawn et al. The ON-Q Pain Management System in Elective Gynecology Oncologic Surgery: Management of Postoperative Surgical Site Pain Compared to Intravenous Patient-Controlled Analgesia. *Obstetrics & Gynecology Science* 56.2 (2013):93–101.
- Lee SH, Sim WS, Kim GE, et al. Randomized trial of subfascial infusion of ropivacaine for early recovery in laparoscopic colorectal cancer surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Dec; 69(6):604–613
- Mungroop, Timothy H. et al. Continuous Wound Infiltration or Epidural Analgesia for Pain Prevention after Hepato-Pancreato-Biliary Surgery within an Enhanced Recovery Program (POP-UP Trial): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials* 16 (2015):562.
- Andersen, Karen V et al. Local Infiltration Analgesia Is Not Improved by Postoperative Intra-Articular Bolus Injections for Pain after Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with 80 Patients. *Acta Orthopaedica* 86.6 (2015):647–653.
- Moncada R, Martinaitis L, Landecho M, et al. Does Preincisional Infiltration with Bupivacaine Reduce Postoperative Pain in Laparoscopic Bariatric Surgery? *Obes Surg.* 2016 Feb; 26(2):282–8.
- Aull L, Woodward ER, Rout RW, Paulus DA. Analgesia and postoperative hypoxaemia after gastric partition with and without bupivacaine wound infiltration. *Can J Anaesth.* 1990 May; 37(4 Pt 2):S53.
- Lam K, Kunder S, Wong J et al. Obstructive sleep apnea, pain, and opioids: is the riddle solved? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Feb; 29(1):134–40.
- Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative analgesia in morbid obesity. *Obes Surg.* 2014 Apr; 24(4):652–9.
- Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010; 125:220–3.
- Droege ME, Mueller EW, Besl KM, et al. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:450–6.
- Ventham NT, Hughes M, O'Neill S et al. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg.* 2013 Sep; 100(10):1280–9. Review.
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America.* 2005; 23:1–20.
- Hopf HW, Hunt TK, West JM et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997; 132:997–1004;
- Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D et al. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. *Br J Anaesth.* 2008; 101:841–8
- Zohar E, Sharpiro A, Phillipov A, et al. The postoperative efficacy of wound instillation with ropivacaine 0.1% vs ropivacaine 0.2%. *J Clin Anesth* 2001; 16:399–40

Prikaz slučaja

Case report

KOMPLIKACIJE KATETER-VEZANIH INFEKCIJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI (Septične infekcije hemodijaliznih bolesnika)**COMPLICATIONS CATHETER-RELATED INFECTIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS (septic infections of patients on hemodialysis)**

Violeta Knežević

Violeta Knežević

Klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Novi Sad, Srbija

Clinical Center of Vojvodina The Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Novi Sad, Serbia

Apstrakt:**Abstract**

Uvod: Dijalizni kateteri se koriste za uspostavljanje adekvatnog vaskularnog pristupa kada je indicirana urgentna hemodijaliza, za vreme sazrevanja arteriovenske fistule i kod bolesnika kojima su iscrpljeni svi ostali pristupi. Iako plasiranje katetera obezbeđuje neophodan vaskularni pristup, nosi rizik za pojavu kako lokalne-infekciju izlaznog mesta katetera, tako i sistemskih komplikacija, uključujući kateter-vezane infekcije, septični tromboflebitis, endokarditis i ostale metastatske infekcije kao što su apsces pluća i mozga, osteomijelitis i endoftalmitis. **Prikaz serije bolesnika:** Prikazali smo retrospektivno seriju od 5 slučajeva hospitalizovanih hemodijaliznih bolesnika na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2010-2017 godine, koji su razvili različite komplikacije kateter-vezane infekcije. Kod tri bolesnika dijagnostikovano je spondilodiscitis i kod dva endokarditis. Kod jedne bolesnice sa endokarditisom native valvule, zbog pojave drugih komplikacija došlo je do smrtnog ishoda, dok su ostali bolesnici imali adekvatan odgovor na terapiju. **Zaključak:** Rano prepoznavanje potencijalnih komplikacija kateter-vezanih infekcija omogućava uspešnije lečenje ovih bolesnika.

Introduction: Hemodialysis catheters are used for quick establishing of an adequate vascular approach, when urgent hemodialysis is indicated in time of maturation of artery-vein fistula and in patients in whom all other vascular approach have been exhausted. Although the placement of the catheter provides the necessary vascular access, carries a risk of both local-infection exit site of a catheter, as well as systemic complications, including catheter-related infection, septic thrombophlebitis, endocarditis, and other metastatic infections such as lung abscess and brain, osteomyelitis and endophthalmitis. **Cases series:** We have presented a retrospective series of 5 cases of hemodialysis patients hospitalized at the Clinic of Nephrology and Clinical Immunology, of the Clinical Center of Vojvodina in the period of 2010 to 2017, which have developed different complications of catheter-related infections. Three patients diagnosed with spondylodiscitis and endocarditis in two. In one patient with native valve endocarditis, due to the appearance of other complications, there was a death, while the other patients had an adequate response to therapy. **Conclusion:** Early recognition of potential complications of catheter-related infections to more successful treatment of these patients.

Ključne reči: kateter-vezane infekcije; hemodijaliza; komplikacije

Key words: catheter-related infections; hemodialysis; complications

Uvod

Kvalitet života i preživljavanje bolesnika u terminalnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije zavisi od trajanja funkcionalnih vaskularnih pristupa. Budući da arteriovenska fistula (AVF), koju su još 1966. godine opisali Bres-

cia i Cimino, ima najduže preživljavanje i najmanju učestalost komplikacija, trebala bi, uvek kad je to moguće, biti prvi izbor vaskularnog pristupa. Razlozi za nedovoljan broj incidentnih i preventivnih AVF su nedostatak hirurškog kapaciteta, posvećene obuke kliničara kao i ograničena primena preoperativnih dijagnostičkih procedura. Uprkos

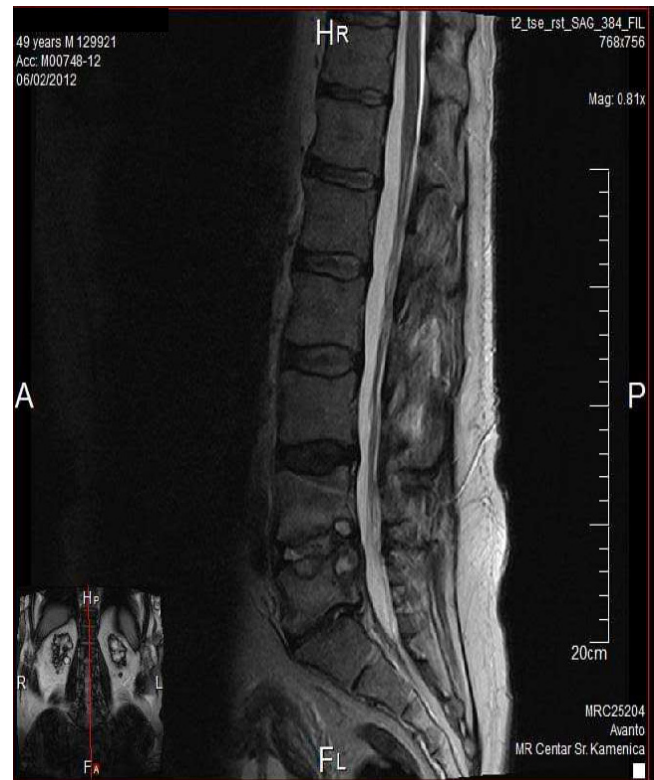
Autor za korespondenciju: Doc. dr Violeta Knežević, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-7, 021-4843453, mobilni 0648059045, fax: +38121529244, Fax: E-mail: vknezevic021@gmail.com

Corresponding author: Doc. dr Violeta Knežević, 21000 Novi Sad, 1-7 Hajduk Veljkova street, +381214843453, Mobile phone: +381648059045, Fax: +38121529244, E-mail: vknezevic021@gmail.com

prioriteta AVF, skoro 80% bolesnika sa dijaliznim kateterom započinje lečenje hroničnim hemodijalizama (1,2). Infekcije katetera uzrokuju značajan morbiditet i porast mortaliteta bolesnika za više od 50% u odnosu na bolesnike sa nativnom AVF (3). Frekvencija kateter-vezanih infekcija se u većini studija kreće između 1,0 i 5,5 epizoda na 1000 kateter dana (4-6). Metastatske infekcije su prisutne kod 5 do 10% bolesnika u vidu osteomijelitisa, endokarditisa, septičnog artritisa i epiduralnog abscesa (7).

Prikaz serije bolesnika:

Slučaj 1: Muškarac starosti 54 godine, sa anamnezom hipertenzije i terminalne bubrežne insuficijencije uzrokovane recidivantnim urinarnim infekcijama, zbog stenozе prednje uretre lečio se hroničnim hemodijalizama 6 godina. Hospitalizovan je zbog intenzivnog bola u levoj slabini sa širenjem bola u levu u nogu i povišenih parametara inflamacije. Tri meseca pre prijema plasiran je dijalizni kateter u desnu jugularnu venu zbog tromboze distalne AVF leve ruke, a potom je i kreirana proksimalna AVF iste ruke koja je do dana prijema bila nedovoljno maturisana. Po prijemu je zamenjen centralni venski kateter (CVK) tako što je novi plasiran u desnu venu subklaviju. Urađena je magnetna rezonanca (MR) lumbosakralne (L-S) kičme kojom je dijagnostikovao spondilodiscitis VL4-5 i početni discitis L5-S1 (slika1). Hemokulture, kultura vrha i bris izlaznog mesta katetera su bile negativne. Neurohirurg i infektolog su preporučili simptomatsku terapiju uz intravenske antibiotike Ceftriakson 1g i.v. posle svakog dijaliznog tretmana, Metronidazol 500 mg/8h i Vankomycin 20 mg/kg-početna doza u toku poslednjeg sata dijaliznog tretmana i zatim 500 mg u toku poslednjih 30 min svakog sledećeg dijaliznog tretmana u trajanju tri nedelje. Međutim, zbog slabijeg odgovora na terapiju sprovedene su dodatne dijagnostičke analize koje su isključile granulomatoze (brucelozu, tuberkulozu, gljivične infekcije), te je promenjena terapija primenom intravenskog Imipenema 500 mg/12h i peroralnog Klindamycina 150 mg/6h u trajanju od po 10 dana. Na primenjenu terapiju dolazi do subjektivnog poboljšanja i pada parametara inflamacije, a pred otpust je izvađen dijalizni kateter i započete su dijalize preko AVF. Tri meseca



Slika 1: Magnetna rezonanca lumbosakralne kičme (T2 sekvenca, sagitalni presek) - spondilodiscitis VL4-5 i početni discitis L5-S1

nakon otpusta, kontrolni pregled MR L-S kičme je ukazao na postinflamatorne sekvele na L4/L5 nivou. Pet godina nakon preležanog spondilodiscitisa, bolesnik je bez recidiva infekcija.

Slučaj 2: Žena, starosti 67 godina, sa anamnezom terminalne bubrežne insuficijencije uzrokovane hipertenzijom je prve tri godine lečena hroničnim hemodijalizama, potom zbog iscrpljenih vaskularnih pristupa pet godina peritoneumskom dijalizom, kada je zbog recidivantnih peritonitisa ponovo prevedena na hemodijalizu plasiranjem trajnog (Hickmann) katetera u desnu venu subklaviju. Nakon godinu dana lečenja hemodijalizom, bolesnica je hospitalizovana zbog bola u lumbalnom delu kičme i povišenih parametara inflamacije. Započeta je simptomatska i empirijska antibiotska terapija intravenskim Ceftriaksonom 1g i.v. posle svakog dijaliznog tretmana, Metronidazolom 500 mg/8h i Vankomycinom 20 mg/kg tokom poslednjeg sata dijaliznog tretmana i zatim 500 mg u toku poslednjih 30 min svakog sledećeg dijaliznog tretmana u trajanju od dve nedelje. S obzirom na verifikovan spondilodiscitis na telima

VL2-3 pršljenova MR pregledom L-S kičme (slika 2) i pozitivne hemokulture kojima je izolovan



Slika 2: Magnetna rezonanca pregled lumbosakralne kičme – spondilodiscitis na telima VL2-3 pršljenova

Enterococcus faecalis, uz konsultaciju infektologa nastavljena je terapija prema antibiogramu intravenskim antibioticima Piperacilin+Tazobaktam 4,5g/12h i Ciprofloxacina 100mg/24h dve nedelje, potom Imipenemom 500 mg/12h i peroralnim Klindamycinom 150 mg/6h u trajanju od još dve nedelje. Nije bilo potrebe za operativnim lečenjem zbog povoljnog kliničkog odgovora, pada parametara inflamacije i negativizacije hemokultura. Dve godine nakon preležanog spondilodiscitisa, bolesnica je bez recidiva infekcija.

Slučaj 3: Muškarac starosti 55 godina, sa anamnezom terminalne bubrežne insuficijencije uzrokovane primarnim glomerulonefritisom - IgA nefropatija, paratireidektomije u dva navrata zbog adenomatozno izmenjenjih žlezda i poslednje mesec dana pre prijema sprovedene parcijalne sternotomije sa ekstirpacijom adenoma paratireoidne žlezde u okviru sekundarnog hiperparatireodizma dijalizirao se 16 godina preko distalne AVF leve ruke, kada je zbog tromboze iste, tokom navedene operacije plasiran dijalizni kateter u desnu jugu-

larnu venu. Dva meseca kasnije hospitalizovan je zbog bola u torakalnom delu kičme i porasta parametara inflamacije. Po prijemu je zamenjen kateter u desnu venu subklaviju i ubrzo je kreirana nova proksimalna AVF leve ruke. Hemokulture, kultura vrha i bris izlaznog mesta katetera bile su negativne. Na osnovu MR pregleda kičme dijagnostikovano je spondilodiscitis torakalnog (Th8 i Th9) pršljenova, te je bolesnik premešten na Kliniku za infektivne bolesti gde je sprovedenim analizama isključena infektivna (nespecifična i specifična) etiologija. Konsultovan je neurohirurg koji je isključio potrebu za operativnim lečenjem. Lečen je simptomatskom i intravenskom antibiotskom terapijom Ceftriaksonom 1 g i.v. posle svakog dijaliznog tretmana i Vancomycinom 20 mg/kg u poslednjem satu dijaliznog tretmana i potom 500 mg u toku poslednjih 30 min svakog sledećeg dijaliznog tretmana u trajanju od 6 nedelja. Po otpustu je i dalje imao tegobe, koristio je mider za torakalni deo kičme, a na odeljenju hemodijalize je započeta punkcija AVF. Nakon šest meseci urađen je kontrolni MR pregled torakalne kičme koji je ukazao na sanaciju spondilodiscitisa i



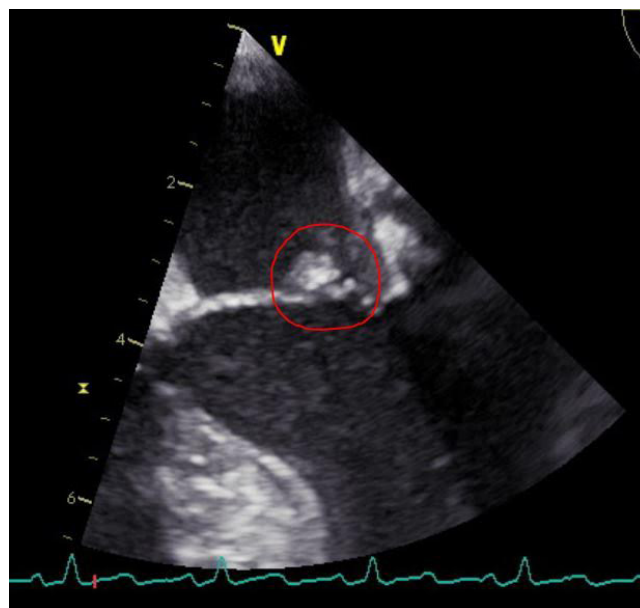
Slika 3: Magnetna rezonanca (MRI) torakalne kičme (T2 sekvenca, sagitalni presek): sanacija spondilodiscitisa i kompresivne frakture oba pršljenova (Th8 i Th9)

Th=torakalni pršljen

kompresivne frakture oba pršljenska tela (slika 3). Bolesnik se 7 godina kasnije dijalizira preko iste AVF, bez recidiva spondilodiscitisa.

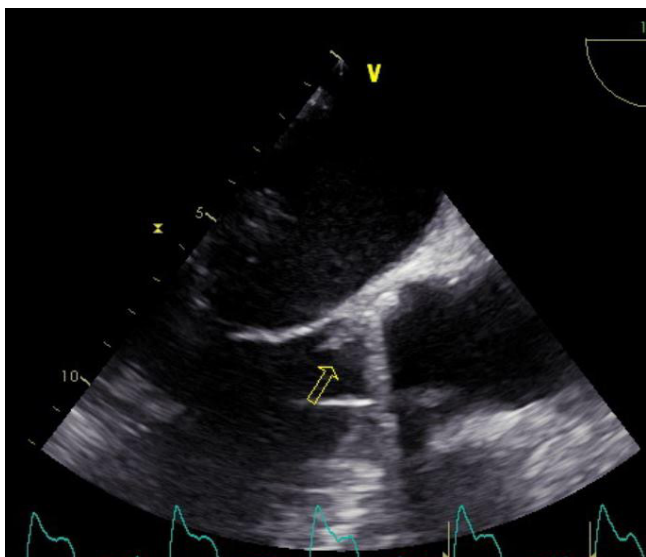
Slučaj 4: Žena starosti 67 godina, sa anamnezom hipertenzije i dijabetesa, pet godina se lečila hroničnim hemodijalizama. Tri nedelje pre prijema je plasiran dijalizni kateter u desnu jugularnu venu zbog tromboze distalne AVF leve ruke, te je vaskularni hirurg indikovao kreiranje nove AVF desne ruke. Hospitalizovana je radi preoperativne pripreme i repozicioniranja katetera u levu jugularnu venu. Četiri dana nakon intervencije, zbog febrilnosti i porasta parametara inflamacije ordinirana je dvojna parenteralna antibiotska terapija Ceftriaksonom 1g i.v. posle svakog dijaliznog tretmana i Vankomycinom 20 mg/kg u poslednjem satu dijaliznog tretmana i potom 500 mg u toku poslednjih 30 min svakog sledećeg dijaliznog tretmana. Petog dana hospitalizacije, zbog neadekvatnog odgovora na terapiju, na osnovu izolovanog *Staphylococcus aureus* hemokulturama i kulturom vrha katetera, zamenjeni su antibiotici sa Imipenemom 500 mg/12h i Linezolidom 600 mg/12h. Tokom istog dana stanje se pogoršalo što se manifestovalo somnolencijom, hipotenzijom i tahikardijom. U elektrokardiografskom zapisu konstatovana je ST elevacija u DII, DIII, AVF i verifikovan porast kardiospecifičnih enzima, te je bolesnica pod sumnjom na akutni koronarni sindrom premeštena na Institut za kardiovaskularne bolesti. Na osnovu transtorakalne ehokardiografije postavljena je sumnja na endokarditis mitralne valvule, koji je potvrđen transezofagealnim ultrazvukom (slika 4). Izvađen je postojeći dijalizni kateter i plasiran kateter u desnu femoralnu venu. Nastavljena je ista terapija u trajanju od 6 nedelja, a zbog hemodinamski nestabilnog stanja primenjena je kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija u trajanju 24 sata režimom dijaliziranja svaki drugi ili treći dan u zavisnosti od kliničkog stanja i laboratorijskih parametara. Tokom dva meseca lečenja kliničko stanje se komplikovalo razvojem akutnog hemoragijskog moždanog udara i poslednje pojavom enterokolitisa uzrokovanog bakterijom *Cl. Difficile* (toksin B), što je dovelo do smrtnog ishoda.

Slučaj 5: Muškarac starosti 67 godina, sa anamnezom hipertenzije kome je nakon godinu dana od plasiranog trajnog elektrostimulatora srca i zamenjenog aortnog zaliska mehaničkom valvulom dija-



Slika 4: Transezofagealni ultrazvuk - vegetacije na mitralnoj valvuli

gnostikovana terminalna bubrežna insuficijencija i započete hemodijalize koje su sprovedene naredne tri godine. Tri nedelje pre prijema operisao je aneurizmu abdominalne aorte infrarenalnog segmenta, kada je plasiran dijalizni kateter u desnu jugularnu venu zbog tromboze distalne AVF leve ruke i kreirana nova proksimalna AVF iste ruke. Hospitalizovan je zbog febrilnosti, bola u predelu izlaznog mesta katetera i porasta parametara inflamacije. Po prijemu je izvađen kateter, a dijalize su nastavljene preko AVF koja je bila u maturaciji. Započeta je empirijska antibiotska terapija Linezolidom 600 mg/12h, jer je bolesnik alergičan na Vankomycin i Penicilin, koja je nastavljena na osnovu hemokulture kojom je izolovan *Enterococcus faecalis*. Tri nedelje kasnije bolesnik je rehospitalizovan zbog ponovnog porasta parametara inflamacije i bola u gornjem delu trbuha. Sprovedenom dijagnostikom isključeno je akutno gastrointestinalno oboljenje. Zbog uočenog kompletnog bloka leve grane i porasta kardiospecifičnih enzima, premešten je na Institut za kardiovaskularne bolesti pod sumnjom na akutni koronarni sindrom, koji je isključen nakon urađene koronarografije. Transtorakalnom ehokardiografijom postavljena je sumnja na endokarditis veštačke aortne valvule, koji je potvrđen transezofagealnim ultrazvukom (slika 5). Nastavljena je terapija Linezolidom uz uključivanje Meropenema u dozi od 500mg/12h i trajanju do dva meseca. Dve godine kasnije bolesnik se dijalizira preko iste AVF, bez značajnih tegoba.



Slika 5: Transezofagealni ultrazvuk - vegetacija na venačastoj aortnoj valvuli

Diskusija:

Incidencija spondilodiscitisa je veća kod bolesnika na hemodijalizi, a endokarditisa je čak 10-18 puta veća nego u opštoj populaciji (8,9). Kod ovih bolesnika faktori rizika su narušena imunološka odbrana, bakterijemija, supstituciona terapija derivatima krvi, invazivne procedure, uspostavljanje vaskularnih pristupa a kod endokarditisa kalcifikovane valvule (10, 11).

Prikazali smo seriju od 5 slučajeva hospitalizovanih hemodijaliznih bolesnika (3 muškarca i 2 žene), prosečne starosti 62 godine, koji su u periodu 2010-2017. godine razvili različite komplikacije kateter-vezanih infekcija. Kod tri bolesnika dijagnostikovano je spondilodiscitis i kod dva endokarditis. Četiri bolesnika je imalo privremeni kateter plasiran u desnoj jugularnoj veni i jedna bolesnica je imala trajni (Hickmann) kateter u desnoj veni subklaviji. Povezanost infekcija dijaliznih katetera sa spondilodiscitisom i endokarditisom je već prikazivana u radovima (8,10). Dva bolesnika su imala hirušku intervenciju unutar mesec dana koja je mogla biti dodatni doprinoseći faktor za pojavu infekcija katetera i komplikacija, iako ovaj faktor rizika nije potvrđen od strane nekih autora (6,12).

Glavna klinička manifestacija spondilodiscitisa je bol u leđima ili vratu u zavisnosti od lokalizacije, što je prikazano i kod naša tri bolesnika, za razliku od simptomatologije navedene od Montasser i autora (13). Do 90% bolesnika sa endokarditisom

ima opštu simptomatologiju kao što je febrilnost, groznica, slab apetit i gubitak na telesnoj masi, prisutnu i kod naša dva bolesnika, do 85% verifikovane srčane šumove i do 25% embolijske komplikacije u vreme postavljanja dijagnoze (14). Svi naši bolesnici su imali porast parametara inflamacije. Prema literaturnim podacima, 80% slučajeva spondilodiscitisa ima porast ovih parametara, za razliku od endokarditisa gde su relativno nespecifični inflamatorni parametri (15,16).

Rezultati sprovedenih studija ukazuju da je većina kateter-vezanih infekcija uzrokovana gram pozitivnim mikroorganizmima, najčešće *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermis*, iako zastupljenost varira od 33-72,8% (4,12). Kod tri naša bolesnika hemokulturom su izolovani gram pozitivni mikroorganizmi, kod dva sa spondilodiscitisom i endokarditisom veštačke valvule izolovan je *Enterococcus faecalis*, a kod trećeg bolesnika sa endokarditisom native valvule *Staphylococcus aureus*. Kod preostala dva bolesnika odgovarajućom dijagnostikom isključena je infektivna (nespecifična i specifična) etiologija. Malo identifikovanje uzročnika može se objasniti ranom upotrebom antibiotika pre uzorkovanja krvi ili ograničenom proliferacijom mikroorganizma u konvencionalnim hemokulturama ili je izolacija mikroorganizama zahtevala posebne medije.

MR je odgovarajuća radiološka procedura, naročito u ranoj fazi spondilodiscitisa (17). Naša tri bolesnika sa spondilodiscitisom su imali promene na različitim nivoima (torakalne/lumbalne/lumbosakralne) kičme dijagnostikovane MR kičmenog stuba.

Ehokardiografija, transtorakalna ili transezofagealna su metode izbora dijagnostikovanja i praćenja endokarditisa (18). Transezofagealna ehokardiografija može biti neophodna u slučaju stafilokokne bakterijemije, gojaznosti ili mehaničke ventilacije, kod bolesnika sa veštačkom valvulom zbog otežane vizuelizacije, kod prethodno preležanog endokarditisa ili strukturnih promena valvule (19). Najčešće je zahvaćena mitralna valvula, potom sledi aortna valvula, što je i potvrđeno transezofagealnim ultrazvukom kod naša dva bolesnika (8).

Lečenje spondilodiscitisa podrazumeva primenu antibiotika, analgetika, mirovanje i stabilizaciju kičme sa ortopedskim pomagalima. U lečenju najčešćih etioloških uzročnika, *Staphylococcus aureus* i gram negativnih mikroorganizama, prime-

njuje se empirijska antibiotska terapija Vankomicinom i Ceftazidimom i u većini slučajeva dužina trajanja lečenja je 4-6 nedelja, što je bio i terapijski pristup kod naših bolesnika (13). Koristeći preporuke evropskog udruženja kardiologa u lečenju endokarditisa, izbor i dužina lečenja antibioticima se zasnivala na vrsti izolovanog mikroorganizma i zahvaćenosti native ili veštačke valvule. Nijedan prikazani slučaj nije zahtevao hiruško lečenje.

Endokarditis uzrokovan *Staphylococcus aureus* češće je povezan sa neurološkim komplikacijama u poređenju sa endokarditisom uzrokovanim drugim bakterijama (20). Bolesnica sa stafilokoknim endokarditisom native valvule razvila je akutni hemoragijski moždani udar unutar mesec dana od započinjanja antibiotske terapije, a potom i poslednju komplikaciju *Clostridium difficile* enterokolitis, što je neposredno dovelo do smrtnog ishoda. Kod naših bolesnika različite starostne dobi i komorbiditeta, sumnja na kateter-vezanu infekciju, zamena postojećeg katetera i rano uključivanje empirijskih antibiotika pre mikrobiološke potvrde sa odgovarajućom dužinom trajanja terapije je verovatno doprinelo uspešnijem lečenju.

Zaključak:

Prema važećim smernicama neophodna je implementacija svih aseptičnih mera pre, tokom i nakon plasiranja dijaliznog katetera u cilju prevencije kateter-vezanih infekcija. Rano prepoznavanje i dijagnostikovanje potencijalnih komplikacija kateter-vezanih infekcija uz multidisciplinarni pristup omogućava uspešnije lečenje ovih bolesnika.

Literatura:

1. Xue Hui, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, et al. Hemodialysis Access Usage Patterns in the Incident Dialysis Year and Associated Catheter-Related Complications. *Am J Kidney Dis* 2012; 61:123-30.
2. Van der Veer SN, Ravani P, Coentrão L, Fluck R, Kleophas W, Labriola L et al. Barriers to adopting a fistula-first policy in Europe: an international survey among national experts. *The journal of vascular access* 2015; 16(2): 113-9.
3. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. "Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) Study." *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(5):1449-55.
4. Fysaraki M, Samonis G, Valachis A, Daphnis E, Karageorgopoulos E. D, Falagas E. M, et al. Incidence, Clinical,

Microbiological Features and Outcome of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. *Int J Med Sci* 2013; 10(12):1632-8.

5. Saran Al K, Sabry A, Alghareeb A, Molhem A. Central Venous Catheter-Related Bacteremia in Chronic Hemodialysis Patients: Saudi Single Center Experience. *Eur J Gen Med* 2013; 10(4):208-13.

6. Knežević V, Đurđević Mirković T, Božić D, Stražmešter Majstorović G, Mitić I, Gvozdenović Lj. Risk factors for catheter-related infections in patients on hemodialysis. *Vojnosanit Pregl*; 2016. Online First November 2016.

7. Allon M. Dialysis catheter related bacteremia, treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:779-91.

8. Montasser D, Bahadi A, Zajjari Y, Asserraji M, Alayoude A, Moujoud O et al. Infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: Experience from MoroccoSaudi. *J Kidney Dis Transplant* 2011; 22(1):160-6.

9. Ramírez Huaranga Marco A., Sánchez de la Nieta-García M.D., Fernández Anaya S, Segura Arambarri M, Tortosa Caparrós G, Hernández Rivera F et al. Spondylodiscitis, nephrology department's experience *Nefrologia* 2013; 33(2):250-5.

10. Helewa RM, Embil JM, Boughen CG, et al. Risk factors for infectious spondylodiscitis in patients receiving hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:567-71.

11. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ. Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4):521-4.

12. Gauna TT, Oshiro E, Luzio YC, Paniago AM, Pontes ER, Chang MR. Bloodstream infection in patients with end-stage renal disease in a teaching hospital in central-western Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2013; 46(4):426-32.

13. Faria R, Borges C, Carrondo H, Banza MJ. Espondilodiscite - que etiologia? *Acta Med Port* 2011; 24(6):1059-64.

14. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112:69-75.

15. Grammatico L, Besnier JM. Infectious spondylodiscitis. *Rev Prat* 2007;57(9):970-8.

16. Karchmer AW. Infectious endocarditis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:789-97.

17. Valero R, Castaneda O, de Francisco AL, Pina C, Rodrigo E, Arias M. Clinical suspicion of vertebral osteomyelitis: back pain in patients with hemodialysis by catheter related infection. *Nefrologia* 2004; 24(6):583-8.

18. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:202-19.

19. Pierce D, Calkins C. B, Thornton K. Infectious Endocarditis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2012; 85(10):981-6.

20. Habig G, Lancellotti P, Antunes J. M, Bongiorni G. M, Casalta P-J, Del Zotti F, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2015; 36:3075-123.

Prikaz slučaja**ANESTEZIJA ZA TRANSKATETERSKU
IMPLANTACIJU AORTNE VALVULE:
PRIKAZ SLUČAJA (anestezija za tavi)**

Dragana Unić-Stojanović,^{1,2} Marija Zečević,¹ Predrag
Milojević,^{1,2} Petar Vuković,^{1,2} Miomir Jović^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Case report**ANESTHESIA FOR TRANSCATHETER
AORTIC VALVE IMPLANTATION:
A CASE REPORT (anesthesia for tavi)**

Dragana Unić-Stojanović^{1,2}, Marija Zečević,¹ Predrag
Milojević,^{1,2} Petar Vuković,^{1,2} Miomir Jović^{1,2}

¹Department of anesthesiology, Cardiovascular Institute Dedinje,
Belgrade

²Medical school University of Belgrade

Sažetak

Uvod: Transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI) je manje invazivna tehnika koja je postala alternativni terapijski pristup kod bolesnika sa visokim perioperativnim rizikom. Glavni cilj anestezije tokom TAVI je postizanje i održavanje hemodinamske stabilnosti. Mogu se koristiti lokalna ili opšta anestezija zavisno od zdravstvenog statusa bolesnika i karakteristika same procedure. **Prikaz slučaja:** Prikazujemo slučaj bolesnice stare 80 godina koja je primljena u našu bolnicu zbog pogoršanja dispneje uzrokovane teškom stenozom aortnog ušća. Urađen je TAVI pod lokalnom anestezijom i laganom sedacijom, koja je protekla bez komplikacija. **Zaključak:** Za uspešno izvođenje TAVI neophodan je multidisciplinarni timski rad u kome kardio-anestezijolog predstavlja značajnu kariku.

Ključne reči: Transkateterska implantacija aortne valvule, stenozna aortnog ušća, anestezija

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most commonly Acquired valvular heart disease. Surgical aortic valve replacement (AVR) is indicated after the development of symptoms (angina, syncope, or cardiac failure) or worsening left ventricular function. Surgical AVR is a very successful procedure with a low mortality and morbidity. However, operative mortality is increased in patients with severe left ventricular dysfunction, advanced comorbidity (notably renal and respiratory disease), and previous sternotomy (especially if patent coronary grafts are present).¹ On the other hand, mortality for untreated symptomatic severe AS in high-risk patients reaches 50-60% at 2 years.² The transcatheter

Abstract

Introduction: Aortic Valve Implantation (TAVI) is less invasive and becomes an alternative therapy reserved for patients with high operative risk. Hemodynamic stability is the main objective of anesthetic management during TAVI. Local anesthesia or general anesthesia are both valid alternatives and can be applied according to the patient's characteristics and procedural instances. **Case Report:** We report a 80-year-old woman who was admitted to our hospital for worsening dyspnea caused by severe aortic stenosis. TAVI was performed under local anesthesia and light sedation without complications. **Conclusion:** Successful TAVI requires a multidisciplinary team of which cardiac anesthesiologists are a crucial part.

Keywords: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Aortic Stenosis, Anesthesia

ter aortic valve implantation (TAVI), a minimally invasive transcatheter technique, is a therapeutic option for inoperable and high risk patients with severe symptomatic calcific aortic stenosis.

European and American guidelines indicate that a decision for performing TAVI should be made by the multidisciplinary Heart Team as well as TAVI should only be performed in hospitals with cardiac surgery on-site.^{3,4} According to the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), TAVI should be restricted only to patients with severe symptomatic AS who are not suitable for surgical aortic valve replacement, have a >1-year life expectancy and are likely to gain improvement in quality of life and, also, should be considered in

Autor za korespondenciju: Dragana Unić-Stojanović, Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd, Milana Tepića 1; e-mail:dragana.unic@gmail.com; br. tel: 064/843 11 03.

Corresponding author: Dragana Unić-Stojanović, Cardiovascular Institute Dedinje, Heroja Milana Tepića 1 street, 11000 Belgrade, Serbia, email: dragana.unic@gmail.com, phone: +381 64 8431103

high-risk patients with symptomatic AS who may still be suitable for surgery but in whom TAVI is favored by the Heart Team.^{3,4} It is important to note, that TAVI is not recommended in patients with comorbidities precluding a significant benefit from the intervention.

Here, we present the case with severe symptomatic AS who underwent successful TAVI with CoreValve 29 mm because of high-risk of performing surgery.

Case Report

A 80-year-old woman was admitted to our hospital for worsening dyspnea caused by severe AS. Her medical history included aortic valvular disease and pulmonary sarcoidosis with chronic respiratory insufficiency. The electrocardiography (ECG) findings included normal sinus rhythm, heart rate of 68 bpm. Echocardiogram revealed severe aortic stenosis with an aortic valve area of 0.8 cm², a mean aortic pressure gradient of 67 mm Hg and peak pressure gradient of 106 mmHg. The aortic valve was thickened and slightly calcified. She had a depressed left ventricular ejection fraction of 25%. Systolic pulmonary artery pressure was 45 mm Hg. Coronary angiography showed normal epicardial coronary arteries. She was in New York Heart Association functional class III dyspnea. She was declined for surgery on the basis of poor pulmonary function and poor left ventricular function. The patient and her family were offered TAVI and informed consent was obtained. Her significant co-morbidities included: hypertension, hyperlipidemia, anemia and chronic respiratory insufficiency.

Pre-assessment was performed individually by cardiologists, cardiothoracic surgeons and the cardiac anesthetists. Patient was given her antihypertension drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonist amlodipine) as well as aspirin and clopidogrel.

Standard antibiotic prophylaxis for valve surgery was used in this case. Large bore IV cannula, invasive lines: intra-arterial (IA) line and central venous catheter (CVC) were inserted under standard monitoring and light sedation (IV midazolam 2 mg). Monitoring was applied as following: 5 leads ECG, pulse oximetry, and external defibrillator

pads, invasive arterial blood pressure, central venous pressure, and urine output. Urinary catheter and nasopharyngeal temperature probe were inserted. Arteriotomy was performed to obtain an appropriate femoral access under local anesthesia. Remifentanyl infusion (0.05 to 0.1 µg/kg/min) was used during procedure, after the institution of local anesthesia with lidocaine. Coordination between anaesthesiologists and cardiothoracic surgeons was retained at crucial steps. It was given heparin (100 ij/kg) in aim to maintain of anticoagulation (ACT >250 s) throughout the procedure. Balloon aortic valvuloplasty (BAV) was done under rapid ventricular pacing (RVP) at 180 bpm, followed by deployment of aortic valve prosthesis during second RVP. Prior to rapid ventricular pacing, i.v. bolus of vasopressor phenylephrine was given to support mean arterial pressure (MAP) around 70 mmHg (Figure 1). Figure 2 shows the TAVI valve and the fluoroscopic image after deployment. Follow-up echocardiography showed a well functioning prosthesis, with a peak pressure gradient of 19 mm Hg, respectively. Interventions were performed without complications. The patient was transferred to the cardiac surgery intensive care unit for further monitoring. She was discharged on the 11th postprocedure day. The patient was clinically stable at 30 days follow up after the procedure.



Fig. 1. Rapid ventricular pacing at 180 bpm.

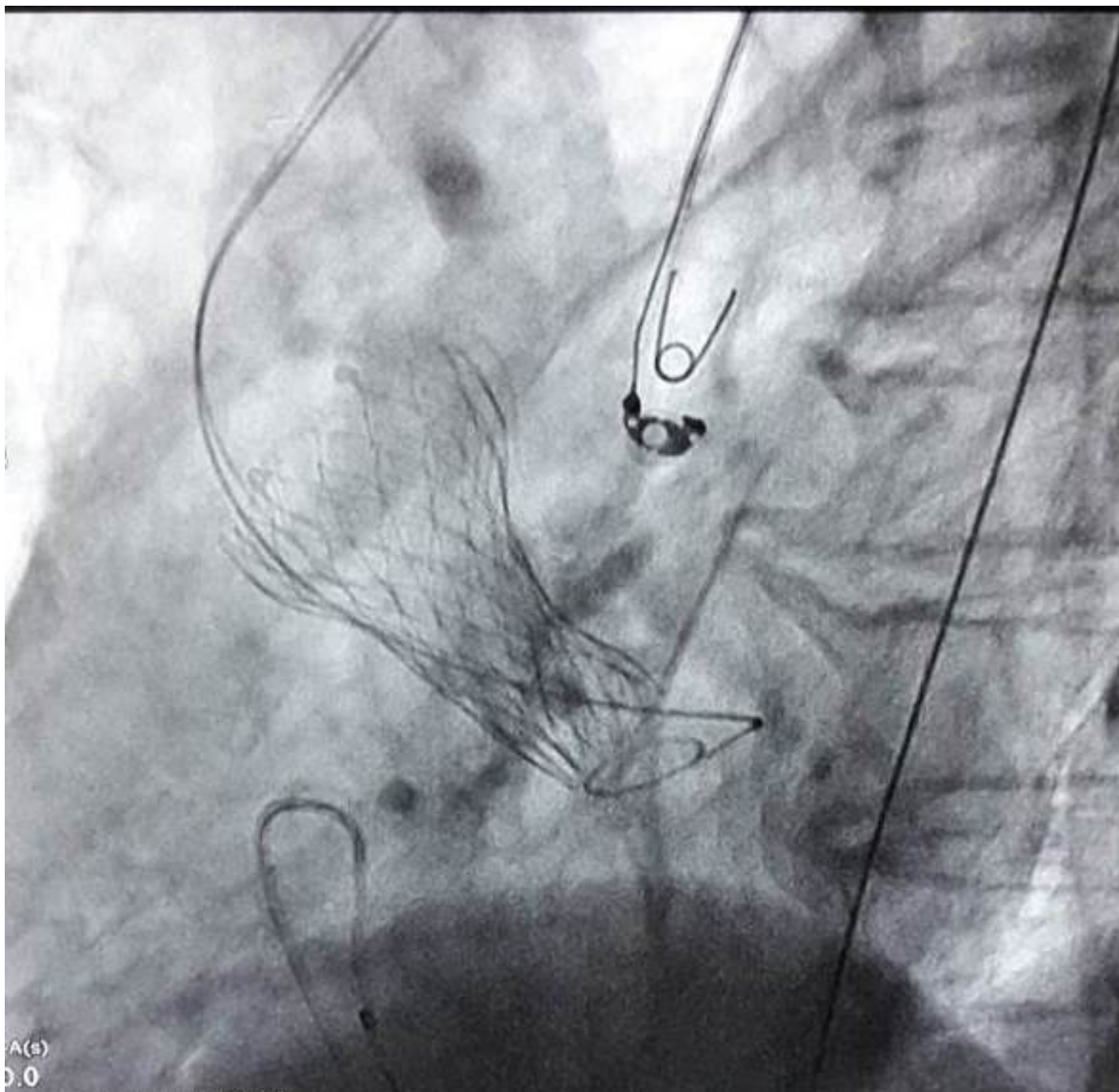


Fig. 2. The fluoroscopic image after deployment of the prosthetic valve

Discussion

The transcatheter approach to the aortic valve can be performed: antegradely (transapical approach TA-TAVI) and retrogradely such as transfemoral approach (TF-TAVI), and the other transarterial approaches (through the subclavian, axillary (Tax-TAVI) and iliac arteries, transbrachial or even radial arteries).⁵ In our patient, it was used transfemoral TAVI, that represents the standard approach, performing in approximately 80% of all TAVI procedures, due to its least invasive character.

Preoperative risk assessment is important as the current indication is restricted to high surgical risk or nonoperable patients, because of significant comorbidities or contraindications.

Concerning the preoperative evaluation of TAVI patients, particular attention should be paid to a variety of factors known to be predictive for a high risk of intraprocedural instability, such as impaired ventricular function, pulmonary hypertension, significant mitral or tricuspid regurgitation, significant coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and kidney disease.⁵ All patients are evaluated in a detailed fashion and undergo several examinations, including (but not limited to) an echocardiogram, coronary angiogram and computed tomography scan.

The common practice is to administer a loading dose of aspirin ranging from 300 mg to 325 mg and clopidogrel 300 mg before the procedure and in the postoperative period. This approach was used in

our patient. The antihypertension drugs, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, should be administered until the day of the procedure. On the contrary, the antiarrhythmic drugs should be discontinued.⁶

Baseline haematological and biochemical testing should be performed and 2 U of blood should be cross-matched.

TAVI has to be performed under strict sterile conditions, in the cardiac catheterization laboratory or in a hybrid operating room. In our case, TAVI was performed in a cath lab and there was cardiac surgical backup in the hospital. Standard antibiotic prophylaxis for valve surgery should be administered according to local protocol.

Monitoring during TAVI procedure should include five-lead ECG, pulse oximetry, invasive arterial blood pressure, central venous pressure, and urine output as a standard monitors. Pulmonary artery catheterization (PAC) is not routinely performed and is reserved for specific situations, such as left ventricular dysfunction and/or pulmonary hypertension.⁷ Transesophageal echocardiography (TEE) monitoring provides useful information during TAVI in conjunction with fluoroscopy and contrast angiography and delivers more information useful to run hemodynamic management.⁸ However, procedural TEE is not standard monitoring and is used on a discretionary basis only. One disadvantage of TEE is the need for general anesthesia to facilitate probe placement in a patient population who may not tolerate general anesthesia well. A potential advantage of TEE during TAVI is to limit the use of intravenous contrast dye with its potential for exacerbating postoperative renal impairment.⁷ We did not use TEE during procedure.

Hemodynamic stability is the main objective of anesthetic management during TAVI. In these patients, it is needed to provide following: Preload augmentation of the hypertrophied left ventricle, avoidance of tachycardia to allow for a sufficient length of diastolic filling and coronary perfusion, maintenance of a sinus rhythm to preserve the atrial contribution to ventricular filling and systemic blood pressure must be maintained at a level to ensure coronary perfusion.⁵ Supraventricular arrhythmias and ventricular ectopy should be managed aggressively. Hypotension should be treated early with α -adrenergic agonists. As a

significant proportion of the left ventricular afterload is produced by the stenotic aortic valve, vasopressor agents such as phenylephrine or norepinephrine may be used without concern for adversely affecting ventricular performance, even in patients with poor left ventricular function.⁷

The most important anesthetic consideration in TAVI is the type of anesthesia that will be given to the patient. Both general anesthesia and local anesthesia, with or without sedation, have been reported for TF/TAx-TAVI. Trends vary within hospitals and countries, and numerous factors need to be considered before making a decision, including patient-related and operational factors as well as logistics. In the early years of TAVI, GA was the default option. The choice of anesthetic agent matters less than the manner in which it is administered, which should be slowly and titrated to effect.⁷ Short-acting agents allowing for rapid emergence and extubation at the end of the procedure are preferred. In our patient, we used local anesthesia and light sedation with continuous infusion of remifentanyl. A possible protocol for the local anesthesia plus sedation consists of lidocaine injected subcutaneously at the arterial and venous access sites (maximum dose 4 mg/kg), with sedation accomplished with remifentanyl infusion adjusted according to the patient's response (starting dose 0.025 μ g/kg/min, maximum dose 0.2 μ g/kg/min). Combined use of remifentanyl and propofol may be used. The use only sedation during procedure avoids hemodynamic instability frequently associated with induction of general anesthesia, enables the prompt detection of adverse neurologic events in awake patients, and associated with shorter procedural and recovery time times. If local anesthesia plus sedation is employed, the anesthesiologist must be ready to institute full general anesthesia at any moment. On the other hand, general anesthesia ensures patient immobility and control of respiration and provides the use of periprocedural TEE. Also, it provides cardioprotective properties and adequate attenuation of stress response. General anesthesia facilitates positioning of the valve prosthesis by maintaining patient immobility. Evidence guiding the decision of whether to perform TAVI under GA or conscious sedation is limited to nonrandomized trials and registry data. Furthermore, the heterogeneous nature of these

studies is an additional impediment to drawing any firm conclusions.⁹ The type of the anesthetic management has increasingly switched from GA to LA, especially in European centers.

The TAVI procedure could be categorised under four phases: pre-deployment, balloon aortic valvuloplasty, prosthetic aortic valve deployment and post-deployment.¹⁰ During the pre-deployment phase, it is needed to establish arterial access and introduce the right ventricular pacing.¹⁰ The aim of valvuloplasty is to adequately dilate the annulus so as to allow easy insertion of prosthesis. In our case, balloon aortic valvuloplasty was facilitated by using of RVP at a rate of 180-200 bpm to provide cardiac standstill. RVP is a key feature of the procedure and needs full attention and communication by the anesthesiologist and the entire team. We maintained MAP at more than 75 mmHg before the start of RVP due to a pre-emptive application of vasopressor prior to, or immediately after RVP facilitates rapid return of coronary perfusion. Although RVP is advantageous for valve positioning, the combination of rapid heart rate, myocardial hypertrophy, concomitant CAD, and low coronary perfusion pressure produces an ischemic deficit in the myocardium. In our case, the ischemic deficit is well tolerated, most likely because of the brief duration of the RVP (10-12 s on average). However, it is prudent to minimize the number and duration of RVP episodes and allow for hemodynamic recovery before further pacing. The deployment of prosthesis also places demands on RVP. In the case of ischemia-induced ventricular fibrillation during valve deployment, defibrillation should be avoided until after the valve is positioned to avoid malpositioning or embolization of the prosthesis when sinus rhythm is restored. Should chest compressions be required, postresuscitation evaluation of the stent position and expansion is required. In our patient, it was not needed to perform defibrillation, patient was hemodynamically and rhythmic stable after RVP. During post deployment, the device position and function is verified and patients transfer to the cardiothoracic ICU for further monitoring.¹⁰

The differential diagnosis of hemodynamic instability during TAVI includes coronary obstruction from embolism, the prosthetic valve, or a displaced native valve leaflet; aortic annular and/or root rupture; cardiac tamponade; mitral

valve injury; paraprosthetic aortic regurgitation; prosthesis embolization; structural valve failure; and major arterial bleeding or apical rupture.

Performing TAVI procedures without an anesthesiologist in order to save time or money is not standard compliant and this fact should be taken into account when waiving the anesthesiologist for financial reasons.⁹

Our procedure was performed without any complications, although TAVI may result in complications that may have a serious impact on the procedural success and on the patients' quality of life.

Common complications of transcatheter aortic valve insertion include poor recovery of cardiac function after rapid ventricular pacing, hemodynamic instability that may require inotropic support and embolization of aortic material or air, leading to neurological dysfunction or overt stroke. Paravalvular leakage (PVL) due to the malpositioning, undersizing, and underexpansion of the prosthesis, as well as severe calcifications impairing circumferential apposition of the valve frame.¹¹

Acute kidney injury (AKI) is frequently observed after TAVI because of multifactorial etiology, including: contrast-agent-induced nephrotoxicity, renal ischemia owing to calcific/atheromatous embolism of renal arteries, and renal hypoperfusion during hypotensive episodes (rapid ventricular pacing).⁵ The strongest predictors for AKI are, however, periprocedural complications including life-threatening bleeding, need for blood transfusion, major vascular complications, and perioperative inflammation.⁵

A continuous postoperative electrocardiogram monitoring should be performed for at least 3 days in all patients after TAVI procedures because of a risk of an intra- or periprocedural AV block. Because arrhythmias, especially AV block, may occur after the procedure, several centers maintain transvenous pacing in the intensive care unit.⁶

Vascular complications include a vascular damage during the decannulation process with significant hemorrhage.

During TAVI, the coronary ischemia or fatal myocardial infarction may occur because of obstruction of the coronary orifice by the native valve leaflets folded upwards or due to direct occlusion by parts of the valved stent.

Cardiac tamponade causing cardiovascular collapse may result from perforation of the right ventricle during the pacing wire placement and aortic or left ventricular perforation by guidewires or catheters.

After procedure, our patient was transferred to the cardiac surgery intensive care unit for further monitoring for 24 h. Initial postprocedural care in a critical care unit (either surgical or coronary unit) is required. Close attention should be paid to hemodynamics, vascular access, rhythm disturbances (especially late atrioventricular block), and renal function. After general anesthesia, it is suggested to extubate patients in the intervention room and transfer to the postanesthesia or ICU. Postoperative pain has been easily managed with nonsteroidal agents/paracetamol and low dose of opioids. Temporary pacemaker is usually left to prevent cardiac arrest in all patients with AV block. In our patient, it was not registered rhythm disturbance, and postprocedure pain was controlled with paracetamol.

In our case, according to recommendation, the dual antiplatelet therapy was continued at a daily dose of 75-100 mg of aspirin and clopidogrel 75 mg for 6 months consecutively.

Patients who re-present after TAVI for non-cardiac surgery can be managed similarly to patients after conventional (pericardial) AVR. There is no evidence that discontinuing antiplatelet drugs increases the risk of valve thrombosis perioperatively, and full heparinization is not required.¹

Conclusion

Transcatheter aortic valve implantation is a promising treatment strategy for high-risk surgical patients. The number of annually performed TAVI procedures will likely increase dramatically. Successful TAVI requires a multidisciplinary team of which cardiac anesthesiologists are a crucial

part. Anesthesiologists involved in TAVI must have extensive knowledge of valvular heart disease, hemodynamics, echocardiography, optimal medical therapy, application, complications and outcome of invasive therapies, and procedural and perioperative care.

References:

1. Klein A, Webb S, Tsui S, Sudarshan C, Shapiro L, Densem C. Transcatheter aortic valve insertion: anaesthetic implications of emerging new technology. *Br J Anaesth* 2009;103:792-9.
2. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circ J* 2011;75:11-9.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology (ESC); European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (Version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
4. Nishimura R, Otto C, Bonow R, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.
5. Rex S. Anesthesia for transcatheter aortic valve implantation: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:456-66.
6. Franco A, Gerli C, Ruggeri L, Monaco F. Anesthetic management of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Card Anaesth* 2012;15:54-63.
7. Covello RD, Landoni G, Zangrillo A. Anesthetic management of transcatheter aortic valve implantation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:417-25.
8. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2009;10:i21-i9.
9. Mayr NP, Michel J, Bleiziffer S, Tassani P, Martin K. Sedation or general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *J Thorac Dis* 2015;7:1518-26.
10. Zhu H, Kothandan H, Saw EKM, Shitalkumar S. Direct Aortic transcatheter aortic valve implantation: anaesthesia attentions. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2015;24:59-64.
11. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement current knowledge. *Circulation* 2013;127:397-407.

Revijalni članak

Review article

TRETMAN BOLNE DIJABETESNE
POLINEUROPATIJEDIABETIC PAINFUL POLYNEUROPATHY
TREATMENTBranka Terzić¹Branka Terzić¹¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Beograd, Srbija¹Center for anaesthesiology and reanimatology, KCS, Belgrade, Serbia

Sažetak

Summary

Dijabetesna polineuropatija (DPN) predstavlja heterogenu grupu poremećaja koji su prouzrokovani neuralnom disfunkcijom kod obolelih od dijabetesa. Među svim stečnim neuropatijama dijabetesna polineuropatija je najčešća pa samim tim i najznačajnija. U proseku 50% obolelih od dijabetesa razvije perifernu neuropatiju. Distalna simetrična polineuropatija (DSPN) sa bolnom dijabetesnom neuropatijom se javlja kod oko 20% obolelih od dijabetesa i zajedno sa dijabetesnom autonomnom neuropatijom (DAN) predstavlja najčešću manifestaciju DPN. Postizanje optimalne kontrole glikemije predstavlja jedinu široko prihvaćenu terapijsku opciju lečenja dijabetesne neuropatije. U sklopu simptomatske terapije u kliničkim vodičima postoje brojne preporuke za terapiju bolne DPN koje uključuju primenu antidepresiva, antikonvulziva, opioida i raznih vrsta topikalnih lekova. Za sada je terapija DPN najvećim delom simptomatska, a drugi terapijski pravac u lečenju DPN bi bila terapija usmerena na patogenetski proces u osnovi bolesti. Postoje pojedini dokazi da primena alfa-lipoinse kiseline, inhibitora reduktaze-aldoze i liposolubilnih B-vitamina može imati povoljan efekat po pitanju razvoja mikroangiopatije kod obolelih od dijabetesa.

Diabetic peripheral neuropathies (DPN) are a heterogeneous group of disorders caused by neuronal dysfunction in patients with diabetes. Among all acquired polyneuropathy, diabetic polyneuropathy is the most common, and therefore the most important one. Approximately 50% of patients with diabetes develop peripheral neuropathy. Distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) with painful diabetic neuropathy, occurring in around 20% of diabetes patients, and diabetic autonomic neuropathy (DAN) are the most common manifestations of DPN. Optimal glucose control represents the only broadly accepted therapeutic option though evidence. A number of symptomatic treatments are recommended in clinical guidelines for the management of painful DPN, including antidepressants, γ -aminobutyric acid analogues, opioids, and topical agents. The current treatment of DPN is largely symptomatic, the other therapy direction is focused on pathogenetic process of disease, and there is some evidence that the use of alfa-lipoic acid, aldose reductase inhibitors and fat-soluble vitamin-B may have beneficial effect in terms of development of microangiopathy in patients with diabetes.

Ključne reči: Dijabetesna polineuropatija, farmakološka terapija, gabapentinoidi

Key Words: Diabetic polyneuropathy, drug therapy, gabapentinoids

Uvod

Epidemiološki podaci pokazuju da je prevalenca dijabetesne polineuropatije (DPN) kod bolesnika hospitalizovanih zbog dijabetesa 30%, dok je prisutna kod 20% ambulantnih bolesnika. Prevalenca raste sa dužinom trajanja dijabetesa čak i do 50% (kod bolesnika sa trajanjem dijabetesa preko 20 godina).¹ Ovi podaci dobijaju na značaju ako se uzme u obzir da u razvijenim zemljama u poslednjoj deceniji dijabetes pokazuje tendenciju

značajnog porasta prevalencije koja dostiže 4-6%, što znači da danas preko 250 miliona ljudi boluje od dijabetesa, a da 100-150 miliona ima znakove dijabetesne neuropatije. Terapija DPN obuhvata sa jedne strane preventivnu terapiju bolesnika obolelih od dijabetesa, a sa druge strane terapiju već razvijene bolesti. Preventivna terapija obuhvata čitav niz mera i postupaka usmerenih na sprečavanje razvoja dijabetesne polineuropatije, dok farmakološka terapija razvijene DPN ima za cilj delovanje u dva pravca. Prvi je primena simptomatske terapije

Autor za korespondenciju: Branka Terzić, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Odeljenje anestezije i reanimacije Klinike za urologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, Srbija, Mail: terzic.branka@gmail.com, telefon: +381641708801

Corresponding author: Branka Terzić, Center for anaesthesiology and reanimatology, Department of Anaesthesia and Resuscitation, Urology Hospital, Resavska 51 street, 11000 Belgrade, Serbia, Mail: terzic.branka@gmail.com Phone: +381641708801

koja je uglavnom usmerena na neuropatski bol, a drugi je terapija usmerena na patogenetski proces osnovne bolesti.

Simptomatologija DPN se kreće od blažih smetnji pa sve do kompleksnih bolnih sindroma. Značaj ove komplikacije je u tome što njeni simptomi i znaci mogu biti jako neugodni i mogu značajno smanjiti kvalitet života obolelog što podrazumeva i mogućnost nastanka težeg invaliditeta a što dalje predstavlja veliki medicinski i socioekonomski problem. Glavni faktor rizika za nastanak dijabetesne neuropatije je hiperglikemija, ali se ne zna sa sigurnošću zašto dolazi do razvoja neuropatije. Aktuelne su dve hipoteze, hipoteza o metaboličkoj i hipoteza o ishemijskoj povredi nerava. Patološkom analizom nerava pacijenata sa dijabetesom pokazano je prisustvo mikrovaskularne bolesti što ide u prilog hipotezi o ishemijskoj povredi nerava. Metaboličke abnormalnosti prisutne kod obolelih od dijabetesa obuhvataju: 1) akumulaciju sorbitola pošto se višak glukoze konvertuje u sorbitol pomoću enzima reduktaze-aldoze, 2) autooksidaciju glukoze i nastanak reaktivnih molekula kiseonika, 3) neadekvatnu aktivaciju protein kinaze-C. Druge teorije sugerišu da poremećaj regeneracije nerava takođe doprinosi razvoju polineuropatije kod bolesnika sa dijabetesom.

Glavni faktor rizika za nastanak dijabetesne neuropatije je hiperglikemija, međutim značajni su i ostali faktori kao što su dužina trajanja dijabetesa, starija životna dob, arterijska hipertenzija, dislipidemija, pušenje.²

Klinička slika

Kliničke manifestacije DPN obuhvataju šaroliki spektar simptoma i to senzornih, motornih i autonomnih. Senzorni simptomi mogu biti negativni

ili pozitivni. Negativni simptomi su ukočenost ili „mrtvilo“ ekstremiteta koje bolesnici opisuju kao osećaj da nose rukavice ili čarape. Pozitivni senzorni simptomi su osećaj peckanja, žarenja, senzacije „električnog šoka“ ili bolne osetljivosti na dodir.³ Motorni simptomi DPN mogu biti proksimalni ili distalni, fokalni ili difuzni. Bolesnici sa motornom simptomatologijom mogu takođe imati slabost ekstremiteta sa osećajem paljenja ili struganja u nožnim prstima, sa teškoćama pri ustajanju iz ležećeg položaja ili hoduju uz stepenice. Kardiovaskularna autonomna neuropatija je možda najreprezentativniji poremećaj autonomnog nervnog sistema kod obolelih od dijabetesa, ali se zahvaćenost autonomnih nervnih vlakana može manifestovati još i u vidu promena u znojenju, gastropareze, nastanku inkontinencije ili zatvora. Kada su zahvaćena velika nervna vlakna, bolesnici mogu izgubiti osećaj za dodir, mogu osećati bol, gubitak mišićne snage i koordinacije. Potencijalno ozbiljan bol koji se javlja kod DPN može za posledicu imati pojavu insomnije, depresije, anksioznosti, smanjenje radne sposobnosti i aktivnosti uopšte, što sve u značajnoj meri narušava kvalitet života. Nedijagnostikovana DPN može dovesti do pojave ulceracija na stopalima pa i amputacije, naročito kada je dijabetes udružen sa perifernom arterijskom bolešću.^{4,5}

U odnosu na ispoljenost kliničkih simptoma i znakova moguća je podela dijabetesnih neuropatija na subkliničke i kliničke, gde se kod subkliničkih, i pored odsustva jasnih znakova i simptoma detaljnim neurološkim i elektroneurografskim pregledom, uz primenu sofisticiranih testova autonomne disfunkcije, može potvrditi prisustvo neuropatije. Kliničke neuropatije se prema ovoj podeli dele na senzomotorne i autonomne.

Podela dijabetesnih neuropatija je moguća i na osnovu distribucije neuropatije (Tabela 1).

Tabela 1. Podela dijabetesnih neuropatija na osnovu tipa distribucije

Mononeuropatija	Kranijalna mononeuropatija
	Kompresivna mononeuropatija
Mononeuropatija multiplex	Proksimalna motorna neuropatija
	Trunkalna neuropatija
Polineuropatija	Distalna simetrična polineuropatija
	Bolna dijabetesna polineuropatija
	Autonomna polineuropatija

Najčešća forma dijabetesne neuropatije je **distalna simetrična polineuropatija**. To je predominantno senzorni poremećaj. Početak tegoba je postepen i u vidu je parestezija i bola u nogama i stopalima. Simptomi se prvo javljaju u nožnim prstima i postepeno se šire prema proksimalnim nivoima donjih ekstremiteta. Prsti na rukama i ruke bivaju zahvaćene kasnije, obično kada simptomi donjih ekstremiteta dostignu nivo kolena. Alodinija i bol u vidu paljenja su česti i tipično se pogoršavaju u toku noći.

Elektrofiziološka testiranja bolesnika sa DPN pokazuju smanjenje amplitude evociranih potencijala većeg stepena u odnosu na smanjenje brzine provođenja. Takav nalaz reflektuje primarno aksonalno oštećenje pre nego demijelinizaciju. Ozbiljan gubitak sensorijuma može dovesti do toga da trauma prođe neopaženo, što za posledicu često ima razvoj ulceracija na stopalima i nastanak dijabetesne neuroartropatije.

Ispitivanje i dijagnostika

Anamneza i klinički pregled su i dalje fundamentalni za postavljanje dijagnoze DPN. Neurološka anamneza i neurološki pregled, uključujući i senzorne testove, su najvažniji koraci do postavljanja dijagnoze da kod bolesnika postoji komplikacija dijabetesa u vidu neuropatskog bolnog sindroma. Neurološkim pregledom se utvrđuje da li postoje negativni (gubitak funkcije) i pozitivni (hiperalgezija i/ili alodinija) senzorni znaci. Dodatni dijagnostički testovi se mogu izvoditi sa ciljem potvrde senzorne lezije u regijama tela u kojima je bol prisutan (na pr. biopsija kože). Validirani su i mnogi upitnici za skrining, kao i upitnici koji se koriste u cilju kvalifikacije (da li postoji ili ne neuropatska

komponenta bola) i kvantifikacije bolnih simptoma. Glavna vrednost skrininga bi bila mogućnost identifikacije pacijenata sa neuropatskim bolom od strane lekara opšte prakse. Pokazalo se da ipak 10-20% pacijenata ostane nedijagnostikovano, što opet naglašava važnost kliničkog pregleda. Neki od često korišćenih upitnika su navedeni u Tabeli 2.

Navedeni upitnici se koriste i u epidemiološkim studijama, a potrebna su dodatna ispitivanja da bi bilo jasno da li se mogu koristiti u svrhu praćenja odgovora na terapiju.

Terapija DPN

Terapija DPN obuhvata sa jedne strane preventivnu terapiju kod bolesnika obolelih od dijabetesa, a sa druge strane terapiju već razvijene bolesti. Preventivna terapija ima za cilj sprečavanje razvoja dijabetesne polineuropatije. Pokazalo se da primena uravnotežene dijeta i strukturisanog programa fizičkih vežbi povećava sposobnost kožne reinerivacije i smanjuje bol kod bolesnika sa DPN. Cilj je postići dobru kontrolu glikemije, sa vrednostima glikoliziranog hemoglobina ispod 7% i maksimalnim postprandijalnim glikemijama ispod 10 mM/l.^{6,7} Kod bolesnika sa dijabetesom tip I, intenzivna terapija može preduprediti razvoj DPN. Kod bolesnika sa dijabetesom tip II, intenzivnom terapijom se može postići značajno poboljšanje simptomatologije DPN. Umereno vežbanje, kao što je šetnja u trajanju 150 min nedeljno, ne povećava rizik nastanka ulceracija i može poboljšati stanje kod bolesnika sa blagim simptomima. Nažalost, kada jednom dođe do razvoja bolne DPN, dobra kontrola glikemije i fizičko vežbanje neće biti dovoljni da bi se zaustavila progresija bolesti i farmakološka terapija postaje neophodna.

Tabela 2. Upitnici za skrining, kvalifikaciju i kvantifikaciju neuropatskih bolnih simptoma

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)
Brief Pain Inventory (BPI)
Neuropathy Disability Score (NDS)
Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)
Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ)
Pain DETECT
The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)
The Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4)

Farmakološka terapija razvijene DPN obuhvata dva pravca terapije. Prvi je primena simptomatske terapije koja je uglavnom usmerena na neuropatski bol, a drugi je terapija usmerena na patogenetski proces osnovne bolesti.

Simptomatska terapija

Simptomatska terapija je stožer terapije DPN i ima za cilj smanjenje bolnih simptoma. Terapija

bola kod pacijenata sa DPN je ponekad obeshra-
brujuća zbog ograničene efikasnosti i profila neže-
ljenih dejstava raznih lekova koji se koriste u te-
rapiji DPN. Tipično, lekovi za neuropatski bol su
ograničene efikasnosti i zbog toga je veoma bitno
upoznati pacijenta kakve opcije terapije postoje i
šta se očekuje od terapije, a sve to sa ciljem posti-
zanja klinički značajnog olakšanja bola i poboljša-
nja kvaliteta života pacijenata sa DPN. Postizanje
smanjenja bola za oko 30%, ili redukcija intenzi-

Tabela 3. Farmakološka terapija dijabetesne bolne polineuropatije - aktuelne preporuke vodećih udru-
ženja.

Lek	AAN	NICE	EFNS	Neu PSIG IASP (2015)
TCA Amitriptilin Desipramin Imipramin	2 linija	1 linija	1 linija	1 linija
SNRI Duloxetin Venlafaxin	2 linija	1 linija	1 linija	1 linija
GABA analogni Gabapentin Pregabalin	1 linija	1 linija 1 linija	1 linija	1 linija
Opioidi Tramadol	2 linija	2 linija	2 linija	2 linija
Topikalni lekovi Capsaicin (0,075%)				
Lek	AAN	NICE	EFNS	Neu PSIG IASP (2015)
TCA Amitriptilin Desipramin Imipramin	2 linija	1 linija	1 linija	1 linija
SNRI Duloxetin Venlafaxin	2 linija	1 linija	1 linija	1 linija
GABA analogni Gabapentin Pregabalin	1 linija	1 linija 1 linija	1 linija	1 linija
Opioidi Tramadol	2 linija	2 linija	2 linija	2 linija
Topikalni lekovi Capsaicin (0,075%)				

AAN-American Academy of Neurology, EFNS-European Federation of Neurological Societies, NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence, Neu PSIG IASP -Neuropathic Pain Special Group of the International Association for the International Association for the Study of Pain, SNRI-inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina, GABA-gama aminobuterna kiselina, TCA-triciklični antidepresivi.

teta bola na VAS skali (0-10) za 2 broja, pacijenti obično opisuju kao značajno olakšanje. Pri izboru terapije treba uzeti u obzir i prisustvo komorbiditeta i lekova koje pacijent već koristi. Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) se ne preporučuje u terapiji DPN zbog mogućih neželjenih dejstava u vidu gastrointestinalnog krvarenja ali i mogućnosti egzacerbacije postojeće bubrežne insuficijencije kod obolelih od dijabetesa. I pored takvih preporuka NSAIL se i dalje često propisuju. Većina objavljenih vodiča (Tabele 3 i 4) preporučuje primenu tricikličnih antidepresiva (TCA), inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i analoga gama-aminobuterne kiseline (pregabalin i gabapentin) kao prvi terapijski izbor, dok je primena opioidnih analgetika i topikalnih lekova uglavnom druga terapijska opcija.⁸

pojava kao što su sedacija, pojava poremećaja srčanog ritma i posturalne hipotenzije. Studije su sada pokazale da pacijenti bolje podnose SNRI u odnosu na TCA.

Duloxetine

Duloxetine je potentni inhibitor neuronske reapsorpcije serotonina i noradrenalina. Smatra se da analgetsko dejstvo postiže zahvaljujući potenciranju aktivnosti serotoninско / noradrenalinskog sistema u CNS-u. Preporučena doza je 60mg /dan. Odobren je od strane Federal Drug Agency (FDA) za terapiju DPN.¹⁰

Tabela 4. Farmakološka terapija dijabetesne bolne polineuropatije - efikasnost pojedinih lekova sa navodima nivoa dokaza i preporuke za prvu i drugu terapijsku liniju.

Efikasni - Nivo A	Efikasni – Nivo B	Efikasni – Nivo C	Neefikasno ili diskrepantni rezultati-Nivo A/B	Preporuke za prvu terapijsku liniju	Preporuke za drugu terapijsku liniju
Duloxetine	Botulin toxin	Carbamazepin	Capsaicin krem	Duloxetine	Opioidi
TCA	Dextro-methorphan	Phenitoin	Lamotrigine	Gabapentin	Tramadol
Gabapentin	Gabapentin/Venlafaxin		Mianserin	Pregabalin	
Pregabalin	Levodopa		Mexiletin	TCA	
Tramadol			Klonidin	Venlafaxin	
Oksikodon			topikalno		
Venlafaxin			Valproat		
			SSRI		

Nivo A - jaki dokazi izvedeni na osnovu multiplih randomizovanih studija ili meta analiza; **Nivo B** - ograničeni dokazi izvedeni iz jedne randomizovane studije/multiplih nerandomizovanih studija; **Nivo C** - studije slučajeva/mišljenje eksperata

Antidepresivi

Efikasnost primene antidepresiva u terapiji DPN sugerise da postoji poremećaj ravnoteže neurotransmitera serotonina i noradrenalina. Primena inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina-noradrenalina (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors - SNRI), kao što su duloxetine i venlafaxin daje obećavajuće rezultate.⁹ Triciklični antidepresivi (tricyclic antidepressants-TCA) su se takođe pokazali efikasni, ali je njihova primena donekle ograničena zbog učestalosti i ozbiljnosti neželjenih

Venlafaxin

Venlafaxin je snažan SNRI odobren za lečenje generalizovanog depresivnog poremećaja, generalizovanog anksioznog poremećaja i paničnih napada. Tačan mehanizam analgetskog dejstava nije poznat kao i za Duloxetine. Ne ispoljava antiholinergična dejstva koja imaju TCA. Preporučena doza je 75-225 mg/dan.¹¹

Amitriptilin

Amitriptilin je iz grupe TCA. Tačan analgetski mehanizam dejstva TCA kod DPN nije poznat, ali se veruje da dejstvo ispoljava inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina, a poznato je TCA delimično ispoljavaju i antagonističko dejstvo prema NMDA receptorima za koje se zna da su medijatori hiperalgezije. Amitriptilin je prvi TCA koji je primenjivan u terapiji DPN i dugo je bio prva terapijska linija. Ipak primena TCA je ograničena zbog potencijalno ozbiljnih neželjenih efekata kao što su pojave poremećaja srčanog ritma i ortostatske hipotenzije koje se pripisuju njihovim antiholinergičkim dejstvima. Za pacijente koji ne tolerišu amitriptilin desipramin može biti najbezbednija alternativa od svih TCA.¹³

Pregabalin

Pregabalin je struktirni analog gama-aminobuterne kiseline (GABA), primarnog inhibitornog neurotransmitera u CNS-u. Po strukturi je sličan antiepileptiku gabapentinu i oba leka imaju isto mesto dejstva: alfa₂delta protein koji je subjedinica voltažno zavisnih kalcijumovih kanala. Od 2004. godine pregabalin je odobren od strane FDA za terapiju DPN.¹² U mnogim preporukama Pregabalin je prva terapijska opcija u tretmanu DPN. Preporučena doza je od 150mg/dan do 300mg/dan.

Tabela 5. Farmakoterapija dijabetesne bolne neuropatije - antidepresivi

Lek	Preporučena doza	komentar
Amitriptilin	25-100mg	NE: suvoća usta, urinarna retencija, sedacija, vertigo, opstipacija -monitoring KP, fr, EKG pre inicijacije i tokom inicijacije, TT, mentalni status -izbegavati kod pacijenata starijih od 60 godina
Desipramine	10-25mg titrirati do 100-150mg	- bezbednija alternativa amitriptilinu; najpogodniji TCA za starije pacijente NE: suvoća usta, sedacija, vrtoglavica, konfuzija, ortostatska hipotenzija, opstipacija -monitoring KP, fr, EKG pre inicijacije i tokom inicijacije, TT, mentalni status
Duloxetin	60mg/dan	Odobren od strane FDA za DPN NE: mučnina, pospanost, anoreksija, povraćanje, opstipacija, umor -monitoring; KP, mentalni status, enzimi jetre -izbeći primenu u prisustvu renalne i hepatične insuficijencije
Venlafaxin	75-225mg/dan	NE: mučnina, pospanost, promene na EKG-u -monitoring: KP, fr, holesterol -može se primeniti sa gabapentinom za bolji odgovor

Antikonvulzivi

Antikonvulzivi u terapiji PDN obuhvataju dve kategorije lekova: tradicionalne antikonvulzive (carbamazepin, Na-valproat) i novije lekove (pregabalin, gabapentin..)

Gabapentin

Kao i pregabalin, gabapentin je strukturalno povezan sa GABA i imaju isto mesto dejstva. Nije odobren od strane FDA za terapiju DPN ali se navodi u mnogim preporukama u vidu terapijske opcije za DPN kao manje skupa alternativa.¹⁴

Tabela 6. Farmakoterapija dijabetesne bolne neuropatije - antikonvulzivi

Lek	Preporučena doza	komentar
Carbamazepin	600mg/dan	NE: agitacija, suvoća usta, sedacija, ataxia, mučnina, povraćanje, aplastična anemija (retko) -monitoring: KS, lipidni status, enzimi jetre, hormoni štitne žlezde, serumski Na
Gabapentin	900-3.600mg/dan u tri podeljene doze	NE: vrtoglavica, pospanost, umor, proliv, periferni edemi -redukcija doze ako je GFR<60ml/min
Pregabalin	150 do 300mg / dan titrirati; u dve podeljene doze	Odobren od strane FDA za terapiju DPN NE: pospanost, vrtoglavica, periferni edemi -monitoring: stepen sedacije, simptome miopatije, TT, edemi, integritet kože. -može doći do razvoja fizičke i psihičke avisnosti

Opioidi

Primena opioida u terapiji hroničnog nemalig-nog bola se povećava u zadnjim decenjama. Opio-oidni lekovi mogu biti prouzrokoivači čak i novih bolnih sindroma kao što su uporne glavobolje a njihova hronična primena može dovesti do čestog povećanja doze i razvoja tolerancije. Primena opio-ida u terapiji DPN je zbog svega toga kontraver-zna. Opioidi se kao monoterapija mogu rezervisati za primenu kod pacijenata kod kojih druge terapij-ske opcije nisu urodile plodom. I pored zabrinuto-sti vezane za razvoj zavisnosti, preporuke sugerišu da bi se od hronične opioidne terapije moglo imati koristi kod DPN.¹⁵

Tapentadol

Tapentadol spada u slabije opioidne analgetike, sintetički je agonista mi-opioidnih receptora i in-hibitor preuzimanja noradrenalina. Odobren je od strane FDA za terapiju DPN pored duloksetina i pre-gabalina. Preporučena doza je od 50-250 mg/dan.

Tramadol

Tramadol takođe spada u slabije opioidne anal-getike koji ima dva komplementarna mehanizma dejstva, agonističko na mi-opioidne receptore i kao inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina. Preporučena doza u ovoj indikaciji je do 200 mg/dan.

Morfin Sulfat

Morfin sulfat je potentni relativno selektivni mi-opioidni agonista. Njegov glavni terapijski efe-kat je analgezija. Dostupan je u više vrsta formu-lacija (brzodelujući, sporo otpuštajući).

Oksikodon

Oksikodon je opioidni analgetik koji takođe ima veliki broj formulacija i često je u kombinaciji sa drugim vrstama analgetika (aspirin, acetamino-fen). Maksimalna doza kod PDN je do 120 mg/dan podeljena u dve doze.

Topikalni lekovi**Capsaicin**

Capsaicin je alkaloidni derivat dobijen iz ljutih papričica, koji izaziva desenzitizaciju aferentnih senzornih nerava, čime postiže analgetski efekat. Topikalna primena može dovesti do osećaja žarenja, paljenja i lokalnog crvenila kod nekih pacijenta.¹⁶

Lidokain

Lidokain je lokalni anestetik amidnog tipa koji blokira neuronske Na-kanale i na taj način zausta-vlja perifernu nocicepciju, ali primenjen sistemski može dovesti do hiperekscitacije CNS-a. Topikalna primena 5% lidokainskih flastera može biti efika-sna kod pacijenata sa DPN naročito kod fokalnih neuropatija.¹⁷

Tabela 7. Framakoterapija dijabetesne bolne neuropatije - opioidi

Lek	Preporučena doza	Komentar
Morfin sulfat	15-30mg na 12-24h	NE: opstipacija, mučnina, vrtoglavica, povraćanje, pospanost -hronična primena može dovesti do tolerancije i hiperalgezije
Oksikodon	Maksimalna doza: 120mg/dan	NE: opstipacija, mučnina, vrtoglavica, povraćanje, pospanost -hronična primena može dovesti do tolerancije i hiperalgezije
Tapentadol	50-250mg /dan dva puta dnevno	Odobre od strane FDA za terapiju DPN -NE: mučnina, vrtoglavica, pospanost, zatvor, glavobolja
Tramadol	200 mg /dan u dve do četiri podeljene doze	Ne: pospanost, mučnina, opstipacija, glavobolja, urinarna retencija, tremor

Tabela 8. Framakoterapija dijabetesne bolne neuropatije - topikalni lekovi

Lek	Preporučena doza	Komentar
Capsaicin	0,075% tri puta dnevno	Može se koristiti kao dodatak oralnim lekovima NE: lokalno osećaj žarenja, pečenja, crvenilo Monitoring: integritet kože
Lidokainski flaster	5% flaster (moguć primena na 12h)	Može se koristiti kao dodatak oralnim lekovima NE: reakcije na mestu aplikacije, pečenje, plikovi, depigmentacija, eritem

NE: neželjeni efekti, KP-krvni pritisak, fr-srčana frekvencija, KS-krvna slika, FDA-Food and Drug Administration, TCA- tricični antidepresivi, DPN-dijabetesna plineuropatija, TT-telesna težina, GFR-glomerulska filtracija.

Terapija usmerena na patogenetski proces osnovne bolesti

Hiperglikemija je u osnovi patogeneze DPN i više studija je pokazalo da smanjenje nivoa glikoliziranog hemoglobina dovodi do smanjenja rizika za nastanak svih sistemskih komplikacija dijabetesa uključujući i DPN.¹⁸ Dobra regulacija glikemije je u isto vreme i simptomatska i kauzalna terapija, i postizanje optimalne kontrole glikemije predstavlja jedinu široko prihvaćenu terapijsku opciju lečenja dijabetesne neuropatije. Veliki broj terapijskih opcija usmerenih na različite patogenetske mehanizme dijabetesne neuropatije su bile predmet ispitivanja u mnogim kliničkim studijama i koriste se u nekim zemljama, ali za sada nijedan od tih lekova nije odobren kao licencirani lek za terapiju dijabetesne neuropatije u Sjedinjenim Američkim Državama, kao ni u Engleskoj. Postoje pojedini dokazi da primena alfa-lipoiinske kiseline, inhibitora reduktaze-aldoze i liposolubilnih B-vitamina može imati povoljan efekat po pitanju razvoja mikroangiopatije kod obolelih od dijabetesa.

Alfa-lipoiinska kiselina

Oksidativni stres se javlja u stanjima hiperglikemije zbog produkcije reaktivnih kiseoničnih molekula koji nastaju usled autooksidacije viška glukoze i ograničenih antioksidativnih kapaciteta. Slobodni kiseonični radikali dovode do inhibicije azot-oksida i na taj način do endotelne disfunkcije i ishemijske povrede nerva. Alfa-lipoiinska kiselina je sakupljač slobodnih radikala i modulator oksidativnog stresa. Ziegler i sar. su pokazali u svojoj meta-analizi u koju su bile uključene četiri placebo-kontrolišane studije da primena alfa-lipoiinske kiseline 600 mg dnevno u toku tri nedelje dovodi do klinički značajnog poboljšanja simptoma DPN.^{19,20}

Inhibitori reduktaze-aldoze

Reduktaza-aldoze je enzim poliolnog puta metabolizma glukoze. Hiperglikemija povećava aktivnost reduktaze-aldoze, dovodeći do smanjenja produkcije vazodilatatornog azot-oksida čime moguće dovodi do ishemijske povrede nerva. Pokazalo se da inhibitori reduktaze-aldoze dovode

do poboljšanja brzine nervne provodljivosti i regenerativne sposobnosti nerava. Ipak, još uvek nisu prošli fazu III kliničkog ispitivanja. Epalrestat je jedini inhibitor reduktaze-aldoze koji je odobren za terapiju DPN u Japanu i Indiji na osnovu rezultata randomizovanih kontrolisanih studija.²¹

Benfotiamin

Benfotiamin je derivat tiamina rastvorljiv u mastima. Pokazano je na životinjskom modelu da inhibira tri glavna puta koji imaju uticaj na nastanak oksidativnog stresa i vaskularne disfunkcije u dijabetesu (inhibira stvaranje krajnjih produkata glikozilacije, hexozaminski put i protein kinaza-C put). Benfotiamin izgleda kao veoma korisna terapijska opcija zbog svog multimodalnog dejstva ali kliničke studije su još uvek bez definitivnog zaključka vezano za njegovu efikasnost u terapiji DPN.²²

Zaključak:

Neuropatija je vodeći uzročnik morbiditeta kod bolesnika sa dijabetesom. Značaj DPN je u tome što njeni simptomi i znaci mogu biti jako neugodni i mogu značajno smanjiti kvalitet života obolelog, a postoji i mogućnost nastanka težeg invaliditeta što predstavlja veliki medicinski i socioekonomski problem. Za sada osim optimalne kontrole glikemije koja je u isto vreme i kauzalna i simptomatska terapija, nema jasnih dokaza o efikasnosti terapije usmerene na patogenetski proces u osnovi oboljenja. Simptomatska terapija je stožer terapije DPN i ima za cilj smanjenje bolnih simptoma. Većina vodiča preporučuje primenu analoga gama-aminobuterne kiseline (pregabalin i gabapentin), tricikličnih antidepresiva i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloxetine, venlafaxin) kao prvi terapijski izbor, dok su opioidni analgetici i topikalni lekovi rezervisani za drugu terapijsku liniju.

Reference:

1. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J* 2006;82:95–100
2. Dorsey R, Eberhardt M, Gregg E, Geiss L. Control of risk factors among people with diagnosed diabetes by lower extremity disease status. *Prev Chronic Dis* 2009;6:1–6.

3. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(suppl 1):8–14.
4. Abbott CA, Carrington AL, Bath AS, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19:377–384.
5. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719–1724.
6. Morrison S, Colberg SR, Mariano M. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:748–750.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014 (position statement). *Diabetes Care* 2014;37:S14–S80.
8. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012;12(4):403–413
9. Tan T, Barry P, Reken S, et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c1079.
10. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–118.
11. Morton WA, Sonne SC, Verga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *Ann Pharmacother* 1995;29:387–395.
12. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, et al. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977;238:2291–2292.
13. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 21-446. December 30, 2004. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021446_Lyrica%20Capsules_approv.PDF. Accessed March 18, 2015.
14. Argoff C, Backonja M, Belgrade M, et al. Consensus guidelines: treatment and planning options: diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* ;2006;81(suppl):S12–S25.
15. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. American Pain Society–American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113–130.
16. Tandan R, Lewis GA, Badger GB, et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Effect on sensory function. *Diabetes Care* 1991;15:15–18.
17. Lidoderm (lidocaine patch 5%) prescribing information. Malvern, Pennsylvania: Endo Pharmaceuticals; January 2015.
18. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–12
19. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 465–71.
20. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2):114–121.

21. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD004572.

22. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, et al.

Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9(3):294-299.



Izveštaj sa redovnog godišnjeg sastanka Evropskog udruženja anesteziologa, Euroanesthesia 2017, Ženeva

Redovni godišnji kongres Evropskog udruženja anesteziologa (European Society of Anaesthesiology – ESA) održan je u Ženevi u periodu od 03.06. do 05.06.2017. godine. Sastanak je, kao i obično, bio sjajna prilika da se anesteziolozi iz čitavog sveta upoznaju sa novinama koje su nam bazična i klinička nauka, kao i tehnologija, donele od poslednjeg sastanka u Londonu. Naučni komitet ESA pripremio je raznovrsan naučni program, podeljen u 17 edukativnih linija sa velikim brojem tematskih sesija i impresivnom listom predavača. Kongres je ove godine okupio nešto manji broj učesnika (oko 5000), a razlog tome svakako leži u činjenici da je Ženeva jedan od najskupljih gradova na svetu, što je verovatno obeshrabilo jedan broj učesnika da posete ovaj prelepi Švajcarski grad. Bez obzira na to, u već poznatom maniru, stekao se utisak da je naučni program Euroanestezije iz godine u godinu sve bolji. Srbija i te kako ima razloga da bude ponosna na činjenicu da je u naučnom programu imala čak tri predavača: prof. dr Radmila Jankovića, doc. dr Vojislavu Nešković i asist. dr Miodraga Milenovića. Ova činjenica je za svaku



Dr Igor Vasković

**Doc dr Vojislava
Nešković**

**Prof. dr Radmilo
Janković**



pohvalu, s obzirom da je to bio daleko najveći broj predavača iz jedne istočnoevropske zemlje. Srbija je po treći put imala pobjednika u takmičenju *Young teaching recognition award*. Nakon prethodnih godina, kada su ovo priznanje u Srbiju donele doc. dr Gordana Jovanović i asist. dr Dragana Unić Stojanović, ove godine nagradu u ovoj kategoriji dobio je naš mladi kolega sa Vojnomedicinske akademije, dr Igor Vasković.

Događaj koji će zlatnim slovima biti upisan u istoriju srpske anestezije se dogodio, međutim, pre samog kongresa. U petak, 01.06.2017, na redovnom sastanku ESA Council-a, prof. dr Radmilo Janković, član predsedništva i predsednik naučnog komiteta Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije (UAIS), ubedljivom većinom glasova izabran je za Sekretara ESA u narednom dvogodišnjem mandatu. To je svakako nešto što je do pre samo par godina izgledalo kao neostvarivi san. Srbija će u Bordu direktora ESA imati jednu od najuticajnijih funkcija i mogućnost da u Council-u ima još jednog predstavnika. Činjenica da je prof. dr Janković na samom glasanju imao podršku čak 31 člana ESA Council-a govori u prilog, pre svega, njegovom ličnom autoritetu i kvalitetu, njegovom dugogodišnjem istrajnom radu u naučnom i edukativnom pravcu, ali i o činjenici da je svih ovih godina, zahvaljujući prolećnom simpozijumu u Nišu, srpska anestezija dobila uvažavanje i stekla mnogo važnih prijatelja u Evropi i svetu. Svakako, Udruženje anesteziologa i intenzivista Srbije, čiji je član prof. dr Janković, svojom doslednom politikom podržavanja kvaliteta u našoj profesiji, značajno je doprinelo ovom važnom uspehu, a preko pozicije prof. dr. Jankovića, učvrstilo je i svoj ugled i uticaj u ESA.

Sledeći kongres, nakon deset godina, vraća se u Dansku i njen glavni grad Kopenhagen. Od 02.06. do 04.06.2018. Kopenhagen će biti mesto gde će se sastati anesteziolozi iz čitavog sveta. Ponosni na činjenicu da će naš čovek ovog puta voditi ceremoniju otvaranja, pozivamo Vas da nam se pridružite.

prof. dr Nebojša Lađević,
Urednik časopisa SJAIT,
Potpredsednik UAIS

12th BISOP

Belgrade International Symposium on Pain
13-14 May 2017, Kolarac Foundation, Belgrade

Izveštaj sa 12th Belgrade International Symposium on Pain (12th BISOP) održanog 13-14.05.2017. u Beogradu

U Beogradu je od 13. do 14. maja 2017. godine održan dvanaesti po redu Beogradski internacionalni simpozijum o bolu (Belgrade International Symposium on Pain) u prelepom ambijentu Zadužbine Ilije M. Kolarca. Ovogodišnji BISOP okupio je 518 učesnika i 38 predavača iz zemlje i inostranstva. Tokom proteklih godina BISOP je postao najznačajniji sastanak koji se bavi tematikom akutnog i hroničnog bola, u regionu (slika 1)



Slika 1: Otvaranje 12. BISOP-a

Ovogodišnji BISOP je premašio svoje rekorde, pored velikog broja učesnika, to je svakako i broj postera koji su prijavljeni od strane naših kolega, 16 priča vezanih za tretman akutnog i hroničnog bola. Izvanredna poster sesija (slika 2) otvorila je 12. BISOP na veličanstven način. Saznali smo kako da snizimo bol prilikom primene propofola, šta treba učiniti ako izvodimo regionalnu anesteziju, a pacijent u toj regiji ima tetovažu, kako možemo tretirati postoperativni bol kod morbidno gojaznog pacijenta i još 13 drugih priča. Inostrana komisija koja je prethodno po principu „blind review“ ocenjivala radove, imala je izuzetno težak zadatak. Dodeljene su nagrade za najoriginalnije radove:

Prva nagrada:

Marija Marinković, Branka Gvozdić, Natasa Stefanović-Stoimenov, Vladimir Vasilev, Aleksandra Garić, Nebojša Lađević za rad “Comparasion of effect lidocaine, magnesium- sulfate or ondansetron on propofol pain injection”

Druga nagrada:

Tatjana Ilić-Mostić, Aleksandra Suvajdžić, Danka Mostić, Dušan Milenković, Žana Ivanković, Mirjana Pavlović “Role of Magnesium sulfate in therapy of Preeclampsia and Postoperative pain management”

Treća nagrada:

Irena Simić, Dušica Simić, Ivana Petrov, Zorana Stanković, Dušan Abramović, Djordje Nedeljković za rad “Placing epidural catheter under general anesthesia in a child with Arthrogryposis multiplex congenital”



Slika 2. poster sesija

U ovom broju SJAIT-a imaćete priliku da pročitate dva rada, jedan od njih je i prvonagrađeni rad autora Marije Marinković i saradnika. Na naslovnoj strani ovog broja nalazi se prikaz originalnog rešenja autora Tamare Kostić i Suzane Bojić koji prikazuje plasiranje epiduralnih katetere u operativnu ranu radi kontinuirane primene lokalnih anestetika, a kao zamenu za specijalne katetere koji se koriste u tu svrhu.

Prvog dana, plenarnih predavanja imali smo prilike da slušamo kolege: Aruna Bhaskara, Teodora Goroszeniuka, Carstena Bantela, Nebojšu Nika Kneževića, Jasnu Zidverc Trajković, Suzanu Bojić, Saru Thomas, Milana Latasa, Branku Gvozdić, Mirka Grajića i Ivana Palibrka koji su na ekspertskom nivou komentarisali aktuelne teme iz terapije akutnih i hroničnih bolnih stanja. Ponosni smo na članove našeg uređivačkog odbora, časopisa SJAIT, Carstena Bantela i Nebojšu Nika Kneževića koji su nesebičnim trudom pomogli da radovi u ovom časopisu imaju viši nivo i značaj.

Iako je drugi dan 12. BISOP-a bila nedelja, sale su bile prepune, popularno rečeno „tražilo se mesto više“. Atraktivne i za praksu značajne teme privukle su pažnju naših učesnika. Od sesije primene kreativne vizije, neuromodulacije do značaja vitamina B i primene kapsaicina.

U cilju podrške globalne borbe protiv hirurškog bola mogli smo se upoznati sa faktorima koji predstavljaju faktor rizika za intenzivniji postoperativni bol, pacijent kontrolisanom analgezijom i konačno mogli da naučimo da se izvedemo vežbu relaksacije. Interesantno je da jednostavna redovna primena lekova nakon operacije ugradnje proteze kolena, može značajno da snizi postoperativni bol i prevenira pojavu hroničnog postoperativnog bola. Da li će primena ketamina, magnezijum sulfata, pregabalina sniziti incidencu pojave hroničnog postoperativnog bola i konačno šta je novo u neurofiziologiji akutnog i hroničnog bola mogli smo saznati u sesiji pod nazivom „Prevenција hroničnog postoperativnog bola-mit ili realnost?“.

Imali smo priliku da se informišemo o značaju edukacije u oblasti terapije bola, novim lekovima, dobro poznatim lekovima primenjenim na inovativan način, promeni prakse koja se sastoji u uređenoj primeni lekova i palijativnoj nezi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Pišući ovaj prikaz, vraćale su mi se slike brojnih susreta sa BISOP-a, diskusije, dileme, odgovori i neka otvorena pitanja. I nekako, skriveno, bih volela da bude sve više ovakvih sastanaka gde ljudi dolaze da učestvuju i aktivno razrešavaju dileme iz prakse. Konačno sa oduševljenjem planiramo sledeći BISOP i mnogo iznenađenja za predavače i učesnike.

Ponosni smo na BISOP i očekujemo vas i sledeće godine!

Doc. dr Dušica Stamenković
Zamenik glavnog urednika časopisa SJAIT

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

U susret drugom Nacionalnom forumu za terapiju bola koji će biti održan 30.06.2017. godine u Hotelu Crowne Plaza

IZVEŠTAJ SA PRVOG SASTANKA NACIONALNOG FORUMA ZA TERAPIJU BOLA

prof. dr Nebojša Lađević

Srpsko udruženje za terapiju bola, Predsednik udruženja

doc. dr Emilija Dubljanin Raspopović

Srpsko udruženje za terapiju bola, Predsednik Edukacionog komiteta

Dana 08.06.2016. godine u Palati Srbija, u Beogradu, održan je prvi Nacionalni forum za terapiju bola, pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Ovaj sastanak održan je kao prvi korak dugoročnog projekta Nemačkog ministarstva zdravlja „Advancement in Pain Medicine“, čiji su kordinatori Doc. dr E. Dubljanin Raspopović i prof. dr N. Lađević, ispred Srpskog udruženja za terapiju bola. Sastanku su pored kordinatora projekta i Savetnika Ministra zdravlja Republike Srbije, za odnose sa inostranstvom, prisustvovali i drugi relevantni predstavnici Ministarstva zdravlja Republike Srbije, Svet-ske zdravstvene organizacije, Agencije za lekove i medicinska sredstva, Udruženja za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Udruženja za istraživanje i tretman bola u Srbiji, Udruženje Psihijatara Srbije i ATOME projekta u Srbiji. Sastanku su takođe prisustvovali predstavnici Nemačkog ministarstva zdravlja, Nemačkog i Evropskog udruženja za terapiju bola i ATOME kancelarije u Bonu, Nemačka.

Na ovom sastanku prepoznata su četiri glavna cilja u smislu mogućnosti unapređenja terapije bola u Srbiji.

1) Uvođenje obaveznog predmeta Medicina bola u okviru integrisanih akademskih studija na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu

U ovom trenutku *Medicina bola* predaje se kao izborni predmet u okviru kurikuluma katedre za Fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i katedre za Hirurgiju i anesteziju. Evropski je trend je da se *Medicina bola* uvodi kao obavezni predmet na osnovnim studijama, što za cilj ima da omogući svakom studentu medicine da ovlada veštinama lečenja najčešćih bolnih stanja, bez obzira na njegovo buduće uže stručno opredeljenje. Zamišljeno je da predmet na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu bude multidisciplinaran, na završnoj godini studija medicine i da se zasniva na kurikulumu Evropskog udruženja za terapiju bola. Kao prvi korak kurikulum Evropskog udruženja za terapiju bola trebalo bi da se uvede kroz postojeće izborne predmete.

2) Unapređenje posle diplomskih studija iz Medicine bola

Unazad dve godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu postoji subspecijalizacija iz Medicine bola koju mogu pohađati lekari svih specijalnosti. Kao korak ka unapređenju postojeće subspecijalizacije predložena je harmonizacija nastavnog programa sa programom Evropskog poslediplomskog nastavnog programa (European Postgraduate Master Curriculum), čije bi usvajanje predstavljalo i preduslov za polaganje ispita i sticanje Evropske diplome za “Specijalnu medicinu bola”.

3) *Multimodalna terapija bola kao deo zdravljstvnog sistema I zdravstvenih usluga*

Multimodalni i multidisciplinarni pristup prepoznat je kao osnova lečenja hroničnog bola. Radi unapređenja lečenja pacijenata sa hroničnim bolovima, a i radi obezbeđivanja nastavne baze za predmed i subspecijalističke studije iz *Medicine bola* dogovoreno je da se etablira multidisciplinarni centar za lečenje bola u okviru postojeće ambulante za bol u KCS. Rad centra zavisuće se na kompleksnom biopsihosocijalnom pristupu koji podrazumeva tri elementa 1) medikamentoznu terapiju 2) struktuisani program vežbi i 3) kognitivno-bihevioralne tehnike za menadžment bola i stresa. Centar će i dalje biti pod okriljem Klinike za anesteziju, KCS, ali će se obezbediti konsultativni i konzilijarni pregledi u kojima će učestvovati određeni lekari sa Klinike za psihijatriju i Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KCS.

Učesnici prvog Nacionalnog foruma za terapiju bola u Palati Srbija u Beogradu



4) Dostupnost analgetika

U periodu od 2009-2014 god. sproveden je ATOME projekat u Srbiji koga su finansirali Evropska komisija, 10 partnerskih organizacija iz 6 država i SZO sa ciljem evaluacije upotrebe opioda. Za 2010 god. ustanovljena je upotreba opioda koja prema SZO predstavlja 14% adekvatne upotrebe. Najvažnije prepreke odnose se na nedovoljnost edukacije, legislativne barijere, i finansijske aspekte kao što je refundiranje lekova i osiguranje. ATOME projekat je rezultovao preporukama čija se implemenatcija zajedno sa preporukama SZO i dalje očekuje. Pored ovoga, a sa ciljem poboljšanja mogućnosti farmakološkog lečenja bola, neophodno je povećati dostupnost šireg spekta lekova na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava Fonda za zdravstveno osiguranje, a u skladu sa esencijalnom listom lekova SZO i preporukama “Lancets Commission on Essential Medicines Policies” i NeuPSiG, koji se fokusiraju na antineuropatskim lekovima. medication. Prepoznata je potreba za proširavanjem grupa specijalosti za određene analgetike, kao omogućavanje specijalisti medicine bola da propisuje analgetike svih grupa.

Zahvaljujemo se svim učesnicima sastanka na njihovom doprinosu Nacionalnom forumu, i nadamo se uspešnoj realizaciji zajedno postavljenih ciljeva.